

Сажеци научних скупова АНМ СЛД  
Волумен 1, број 1, 2025.

**ДУГОТРАЈНИ КОВИД У  
КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ:  
ИМУНОЛОШКИ ПОРЕМЕЋАЈИ И  
МУЛТИСИСТЕМСКЕ ПОСЛЕДИЦЕ**

LONG-TERM COVID IN  
CLINICAL PRACTICE:  
IMMUNE DISORDERS AND  
MULTISYSTEM CONSEQUENCES

**Уредници/Editors**  
**Вишња Лежаић / Višnja Ležaić**  
**Нада Димковић / Nada Dimković**

Академија медицинских наука  
Српског лекарског друштва  
Београд, 2025



**Сажеци научних скупова АМН СЛД  
Волумен 1, број 1, 2025.**

**Дуготрајни ковид у клиничкој пракси: имунолошки поремећаји  
и мултисистемске последице**

**LONG-TERM COVID IN CLINICAL PRACTICE: IMMUNE DISORDERS  
AND MULTISYSTEM CONSEQUENCES**

**Уредници/Editors  
Вишња Лежаић / Višnja Ležaić  
Нада Димковић / Nada Dimković**

**10. октобар, 2025.  
Дом Српског лекарског друштва  
Краљице Наталије 1-3**

**Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Београд, 2025.**

**Наслов књиге**

Дуготрајни ковид у клиничкој пракси: имунолошки поремећаји и мултисистемске последице

**Book title**

Long-term covid in clinical practice: immune disorders and multisystem consequences

**Издавач**

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва, Београд

**Publisher**

Academy of Medical Sciences, Serbian Medical Society, Belgrade

**За издавача****For publisher**

Небојша Станковић

**Уредници**

Вишња Лежаић

Нада Димковић

**Editors**

Višnja Ležaić

Nada Dimković

**Дизајн корица**

Горан Лечић

**Cover design**

Goran Lečić

Доступни на: <https://amnsld.in.rs/izdavacka-delatnost/>

Available on: <https://amnsld.in.rs/izdavacka-delatnost/>

**Место и година издавања**

Beograd, 2025

**Place and year of publication**

Belgrade, 2025

**УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР ИЗДАВАЧКЕ ДЕЛАТНОСТИ АМН СЛД**  
**EDITORIAL BOARD OF PUBLISHING ACTIVITIES OF AMS SMS**

**Главни и одговорни уредник**

**Editor-in-chief**

Нада Димковић

**Заменик главног и одговорног уредника**

**Deputy editor-in-chief**

Марина Јовановић

**Чланови**

**Members**

Гордана Богдановић

Милена Божић

Андреј Вељковић

Драгослава Ђерић

Љубица Ђукановић

Обрад Зелић

Мирослава Јашовић Гашић

Вишња Лежаић

Павле Миленковић

Јован Поповић

Кармен Станков

**Власник и издавач**

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

**Owner and publisher**

Academy of Medical Sciences, Serbian Medical Society

**Председник**

**President**

Небојша Станковић

**Секретар редакције**

**Editorial office secretary**

Сара Јањић

**Уредништво и администрација**

**Editorial office and administration**

Џорџа Вашингтона 19, 11 000 Београд

19 Georg Washington str, 11000 Belgrad

## Предговор

Од почетка КОВИД пандемије, чланови Академије СЛД су дали свој допринос у њеном разумевању одржавањем *on-line* састанака и *webinara* као и тестовима објављених на интернет страни Академије. Истовремено, експерти из различитих области написали су прегледне чланке који су анализирали акутно КОВИД-19 обољење а сви радови су рецензирани и објављени на интернет страни Академије.

Више од 4 године након почетка пандемије COVID-19, милиони људи и даље пате од дугорочних последица SARS-CoV-2 инфекције. Упркос хиљадама радова који у својим насловима или апстрактима помињу „дуготрајни COVID“, „постакутне (последнице) COVID-19“, „хронични COVID-19“ или „стање након COVID-19“, многи клиничари остају несигурни како да процене и лече особе са стањем након COVID-19, такође познатим као дуги COVID. Разлози за ову несигурност укључују неусаглашене дефиниције; постојање вишеструких патофизиолошких механизма; недостатак јединственог и приступачног биомаркера који би се могао користити за дијагнозу и праћење. Све то указује да је изгледа било лакше изучити акутну болест него њене хроничне последице.

Циљ овог симпозијума је да олакша клиничарима разумевање симптома и знакова болести које настају као последица акутне SARS-CoV-2 инфекције. Наши експерти су приказали лична искуства из области неурологије, ендокринологије, нефрологије, кардиологије, оксидативног стреса и квалитета живота. Ово је још један важан допринос чланова Академије у остваривењу своје основне мисије – адукације лекара Србије

## Preface

Since the beginning of the COVID pandemic, members of Academy SMS have contributed to its understanding by organizing online meetings and webinars, and by creating tests published on the Academy website. At the same time, experts from various fields of medicine have written review articles analyzing acute COVID-19 disease, all of which have been peer-reviewed and published on the Academy website.

More than 4 years after the start of the COVID-19 pandemic, millions of people continue to suffer from the long-term consequences of SARS-CoV-2 infection. Despite thousands of papers that mention “long-term COVID,” “post-acute (sequelae) of COVID-19,” “chronic COVID-19,” or “post-COVID-19” in their titles or abstracts, many clinicians remain uncertain about how to diagnose and treat individuals with post-COVID-19, also known as long-term COVID. Reasons for this uncertainty include conflicting definitions; the existence of multiple putative pathophysiological mechanisms; lack of a single and accessible biomarker that could be used for diagnosis and monitoring of disease. All this indicates that it seems to have been more easier to study the acute disease than its chronic consequences.

The goal of this symposium is to facilitate clinicians' understanding of the symptoms and signs of the disease that arise as a result of acute SARS-CoV-2 infection. Our experts presented personal experiences in the fields of neurology, endocrinology, nephrology, cardiology, oxidative stress and quality of life. This is another important contribution of the Academy members to the achievement of their basic mission – the education of Serbian physicians.

## ПРОГРАМ СИМПОЗИЈУМА

Сатница	Тема	Предавач
09.00-09.30	Дуготрајни КОВИД- значај теме	Проф. др Нада Димковић
09.30- 10.00	Дугорочне последице SARS-CoV-2 инфекције – шта знамо данас?	Проф. др Ивана Милошевић Асс. Марко Марковић
10.00-10.30	Демаскирање ургентних стања у ендокринологији: вирус COVID-19 као окидач - дијабетес и адренална инсуфицијенција	Проф. др Вера Поповић
10.30-11.00	У лавиринту SARS-CoV-2: хипофиза и тиреоидеа у фокусу	Проф. др Санда Пекић Ђурђевић
11.00-11.30	COVID 19 и миастенија гравис	Проф. др Слободан Апостолски Др Слађана Кнежевић-Апостолски
11.30-12.00	Пост COVID синдром и дисаутономија: неурокардиолошки приступ	Проф. др Бранислав Миловановић
12.00-12.30	ПАУЗА	
12.30-13.00	Кардиоваскуларне манифестације у синдрому дугог COVID -а	Проф. др Гордана Крљанац
13.00-13.30	Плућни дуги COVID	Проф. др Бранисалава Миленковић
13.30-14.00	Утицај COVID -19 инфекције на појаву гастроентеролошких симптома и постковид синдром иритабилног колоне	Проф. др Снежана Лукић
14.00-14.30	Квалитет живота и инфламаторне компликације код хоспитализованих КОВИД-19 и пост-КОВИД-19 пацијената	Научни саветник др Владан Чокић
14.30-15.00	Утицај инфекције COVID -19 на напредовање хроничне болести бубрега током три године	Проф. др Вишња Лежаић
15.00-15.15	Дискусија	
15.15-15.30	Закључци симпозијума	Проф. др Вишња Лежаић

## SYMPOSIUM PROGRAM

Time	Topic	Lecturer
09.00-09.30	Long-term covid- the importance of the topic	Prof. Dr Nada Dimković
09.30- 10.00	Long-term consequences of SARS-CoV-2 infection – what do we know today?	Prof. Dr Ivana Milošević Asist. Professor Marko Marković
10.00-10.30	Unmasking urgent conditions in endocrinology: COVID-19 as a trigger - diabetes and adrenal insufficiency	Prof. Dr Vera Popović
10.30-11.00	In the maze of SARS-CoV-2: pituitary and thyroid in focus	Prof. Dr Sanda Pekić Đurđević
11.00-11.30	COVID-19 and myasthenia gravis	Prof. Dr Slobodan Apostolski Dr. Slađana Knežević-Apostolski
11.30-12.00	Post-COVID syndrome and dysautonomia: a neurocardiological approach	Prof. Dr Branislav Milovanović
12.00-12.30	BREAK	
12.30-13.00	Cardiovascular manifestations in long-term COVID syndrome	Prof. Dr Gordana Krljanac
13.00-13.30	Pulmonary long-term COVID	Prof. Dr Branislava Milenković
13.30-14.00	Impact of COVID-19 infection on the occurrence of gastroenterological symptoms and post-COVID irritable bowel syndrome	Prof. Dr Snežana Lukić
14.00-14.30	Quality of life and inflammatory complications in hospitalized COVID-19 and post-COVID-19 patients	Science advisor Dr Vladan Čokić
14.30-15.00	Impact of COVID-19 infection on the progression of chronic kidney disease over three years	Prof. Dr Višnja Ležaić
15.00-15.15	Discussion	
15.15-15.30	Закључци симпозијума	Prof. Dr Višnja Ležaić



## ДУГОТРАЈНИ КОВИД-19 - ЗНАЧАЈ ТЕМЕ

Нада Димковић

*Медицински факултет, Универзитет у Београду,  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва, Београд, Србија.*

Више од 4 године након почетка пандемије КОВИД-19, милиони људи и даље пате од дугорочних последица инфекције SARS-CoV-2 (1,2). Упркос хиљадама академских радова (укључујући 170 ревијалних прегледа) који помињу „дугорочни КОВИД“, „постакутне (последице) КОВИД -19“, „хронични КОВИД-19“ или „стање након КОВИД-19“ у својим насловима или апстрактима, многи клиничари остају несигурни како да процене и лече особе са стањем након КОВИД-19, познатим и као дуготрајни КОВИД.

Разлози за ову несигурност укључују различите дефиниције, постојање вишеструких наводних патофизиолошких механизма, недостатак јединственог, договореног и приступачног биомаркера који би се могао користити за дијагнозу, праћење и истраживање, и промене у природном току овог стања које је изазвано еволуцијом вируса, вакцинацијом и новим терапијама. Перзистирајуће последице и дугорочне компликације КОВИД-19 назване су дуготрајним КОВИД-ом од стране пацијената 20. маја 2020. (3). Следеће дефиниције дају СЗО, Министарство здравља и социјалних служби САД и Национални институт за здравље и клиничку изврсност Уједињеног Краљевства. Ове дијагнозе су углавном дескриптивне и ни у ком случају не захтевају позитиван лабораторијски или други дијагностички тест.

Могући механизми дуготрајног КОВИД-а су:

1. Микроинфламација више органа – умор, бол у мишићима, замућеност свести
2. Дисбаланс коагулације и проблеми везани за коагулацију
3. Перзистентно присуство вируса – захваћеност више органа
4. Аутономне дерегулације – ПОТС, тахикардија, вртоглавица, варијације крвног притиска
5. Дегранулација мастоцита – перзистентни кашаљ
6. Утицај на микробиоме у цревима – гастроинтестинални симптоми
7. Активација других стања непознатим путем

Близу 50% преживелих од КОВИД-19 доживи један или више резидуалних симптома у року од четири месеца од акутне инфекције. Симптоми су често вишеструки, неспецифични и тешко их је повезати са дијагнозом. Забуна може настати и због чињенице да симптоми често подсећају на симптоме синдрома хроничног

умора/фибромијалгије, као и ПОТС-а (синдром постуралне ортостатске тахикардије) и стога остају непрепознати као дуготрајни КОВИД.

Пацијенти дају различите описе својих искустава после обољења, и сви указују на утицај КОВИД-19 на свакодневни живот. Стога постоји потреба за усклађивањем тзв. „етичке“ (спољашње) и „емијске“ (инсајдерске) перспективе, путем истраживања која ће узети у обзир како пацијенти доживљавају дуготрајни КОВИД-19. Њихови описи и значај који приписују својим искуствима је императив за наше разумевање у циљу изучавања и препознавање овог хроничног стања. Нажалост, знање пацијената о дуготрајном КОВИД-у често је препуштено информацијама које потичу ван медицинске струке (Табела 1). То потврђује потребу настојања да се дуготрајном КОВИД-у приђе тимски.

Табела 1. Синдром након КОВИД-19 према знању и перцепцији пацијената (Healthcare 2025, 13, 757; <https://doi.org/10.3390/healthcare13070757>)

После 24 месеца од прележане КОВИД-19 болести	Бр. 158
Да ли знате шта је дуготрајни КОВИД-19 синдром (бр. %)?	
ДА	75 (47)
НЕ	46 (29,)
Нисам сигуран/сигурна	37 (23,4)
Како сте информисани у вези КОВИД-19 синдрома (бр. %)?	
Изабрани лекар	30 (19,2)
Специјалиста	12 (7,7)
Интернет	44 (28,2)
Медије (ТВ, новине)	45 (28,9)
Друго	25 (16)
Да ли мислите да имате овај синдром после 24 месеца од болести (бр, %)	
ДА	46 (29,1)
НЕ	69 (42,7)
Можда/нисам сигуран	42 (27,2)

У закључку, дуготрајни КОВИД-19 је веома распрострањен, али слабо схваћен. Дуготрајни КОВИД-19 изгледа као сложен синдром који обухвата физичке и менталне симптоме који онеспособљавају особу у свакодневном животу. Пацијенти се ослањају на информације недовољног или сумњивог квалитета, а не на оне које нуде клиничари. Потребно је доста рада и напора у изучавању дуготрајних последица КОВИД-19, укључујући и лична искуства болесника.

#### Литература:

1. Frallonardo L, Segala FV, Chhaganlal KD, Yelshazlu M, Novara R, Cotugno S, et al. Incidence and burden of long COVID in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2023; 13(1):21482. doi: 10.1038/s41598-023-48258-3.
2. Kostka K, Roel E, Trinh NTH, Mercade-Besora N, Delmestri A, Mateu L, et al. The burden of post-acute COVID-19 symptoms in a multinational network cohort analysis. *Nat Commun* 2023; 14(1):7449. doi: 10.1038/s41467-023-42726-0.
3. Callard, F · Perego, E. How and why patients made long COVID. *Soc Sci Med.* 2021; 268, 113426. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.

## LONG COVID-19 - THE SIGNIFICANCE OF THE TOPIC

Nada Dimković

*Faculty of Medicine, University of Belgrade,*

*Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society, Belgrade, Serbia.*

More than 4 years after the COVID-19 pandemic began, millions of people continue to suffer long-term sequelae of SARS-CoV-2 infection (1,2). Yet, despite thousands of academic papers (including 170 systematic reviews) mentioning “long COVID”, “post-acute (sequelae of) COVID-19”, “chronic COVID-19”, or “post-COVID-19 condition” in their titles or abstracts, many clinicians remain unsure of how to evaluate and manage individuals with post-COVID-19 condition (also known as long COVID).

Reasons for this uncertainty include conflicting definitions; the existence of multiple putative pathophysiological mechanisms; the lack of a single, agreed upon and accessible biomarker that could be used for diagnosis, monitoring, and research; and changes in the natural history of this condition over time caused by viral evolution, vaccination, and novel therapeutics. The persisting sequelae and long-term complications of COVID-19 were named long COVID by patients on May 20, 2020 (3). The following definitions are provided by the WHO, US Department of Health and Human Services, UK National Institute for Health and Clinical Excellence. These diagnoses are mostly descriptive and in no case do they require a positive laboratory or other diagnostic test.

Possible mechanisms of long COVID include:

1. Multi-organs Microinflammation – fatigue, muscle pain, brain fog
2. Coagulability imbalance and coagulation related problems
3. Persistent Virus presence – Multi organ involvements
4. Autonomic deregulations – POTS, tachycardia, dizziness, BP variation
5. Mast Cell Degranulation – Persistent Cough
6. Affecting microbiomes in the guts – gastro symptoms
7. Activation of other conditions via unknown pathway

What is known is that close to 50% of COVID-19 survivors experience  $\geq 1$  residual symptoms within four months of acute infection. Symptoms are often multiple, non-specific and difficult to relate to a diagnosis. Confusion can also arise from the fact that symptoms often resemble those of Chronic Fatigue Syndrome/Fibromyalgia, as well as POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome) and thus remain unrecognized as long COVID.

Patients provide diverse descriptions of their experiences after illness, generally indicating the negative impact of COVID-19 on their daily lives. Therefore, there is a need to reconcile the so-called “ethic” (outsider) and “emic” (insider) perspectives, through research that will take into account the patient’s experience, i.e. how they experience the long COVID-19

syndrome. Their descriptions of the syndrome and the significance they attribute to their individual experiences is imperative for our understanding in order to study and recognize this chronic condition. Unfortunately, patients' knowledge of long COVID is often left to information originating from outside the medical profession (Table 1). This confirms the need to strive for a team approach to long COVID.

Table 1. Post-COVID-19 syndrome according to the knowledge and perception of patients (Healthcare 2025, 13, 757; <https://doi.org/10.3390/healthcare13070757>)

At 24 Months After the COVID-19 Onset		N = 158
Do you know what is the post-COVID-19 syndrome?, n (%)		
Yes		75 (47.5)
No		46 (29.1)
Maybe/uncertain		37 (23.4)
What is the source of your knowledge regarding the syndrome?, n/N (%)		
General Practitioner		30/156 (19.2)
Specialized Physician		12/156 (7.7)
Internet		44/156 (28.2)
Media (television, newspapers)		45/156 (28.9)
Other		25/156 (16.0)
Do you think you suffer from this syndrome at 24 months?, n (%)		
Yes		46 (29.1)
No		69 (43.7)
Maybe/uncertain		43 (27.2)

In conclusion, long-term COVID-19 is highly prevalent but poorly understood. Long COVID-19 appears to be a complex syndrome that includes physical and mental symptoms that impair a person's ability to function in daily life. Patients rely on information of insufficient or questionable quality, rather than that provided by clinicians. Much work and effort is needed to study the long-term consequences of COVID-19, including the personal experiences of patients.

## References:

1. Frallonardo L, Segala FV, Chhaganlal KD, Yelshazlu M, Novara R, Cotugno S, et al. Incidence and burden of long COVID in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2023; 13(1):21482. doi: 10.1038/s41598-023-48258-3.
2. Kostka K, Roel E, Trinh NTH, Mercade-Besora N, Delmestri A, Mateu L, et al. The burden of post-acute COVID-19 symptoms in a multinational network cohort analysis. *Nat Commun* 2023; 14(1):7449. doi: 10.1038/s41467-023-42726-0.
3. Callard, F · Perego, E. How and why patients made long COVID. *Soc Sci Med*. 2021; 268, 113426. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.

## ДУГОРОЧНЕ ПОСЛЕДИЦЕ SARS –COV-2 ИНФЕКЦИЈЕ – ШТА ЗНАМО ДАНАС?

Марко Марковић, Ивана Милошевић

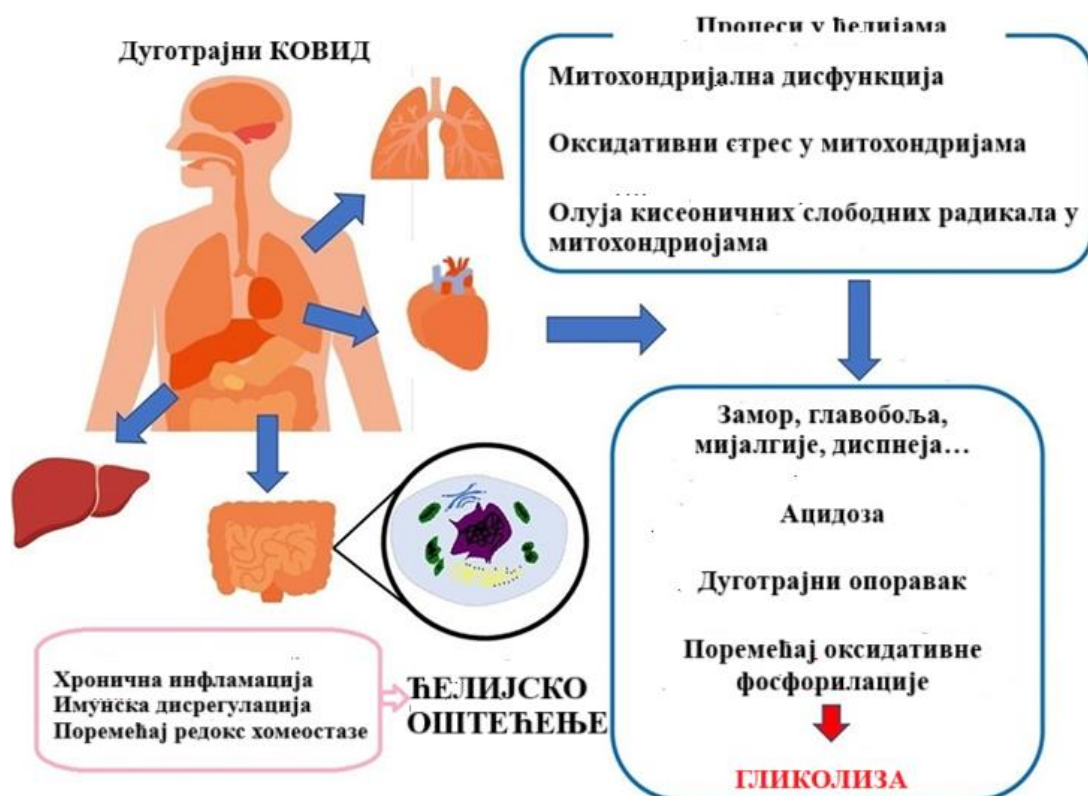
*Клиника за инфективне и тропске болести, Клинички центар Србије, Медицински факулте Универзитета у Београду, Београд, Србија.*

Оксидативни стрес настаје када производња кисеоничних слободних радикала (енг. Reactive oxygen species – ROS) превазилази капацитет ендогених антиоксидативних одбрамбених механизма, што доводи до оштећења биолошки важних макромолекула - протеина, липида и нуклеинских киселина. Дуготрајни КОВИД дефинисан је као перзистирање или појава нових тегоба 3 месеца након иницијалне SARS-CoV-2 инфекције и које трају најмање 2 месеца, при чему су искључене друге, алтернативне дијагнозе. Може се презентовати на свим системима органа, а најчешће су неуролошке, кардиоваскуларне и пулмолошке манифестације дуготрајног КОВИД-а. С обзиром да је процењено да око 10% свих особа након акутне инфекције развије симптоме дуготрајног КОВИД-а и да се кумулативни број оболелих од акутне SARS-CoV-2 инфекције приближава милијарди, закључује се да значајан број људи има и имаће дугорочне секвеле ове болести. Резултати досадашњих истраживања указали су на значај оксидативног стреса не само у акутној SARS-CoV-2 инфекцији, већ и у дуготрајном КОВИД-у, где се и у одсуству активне вирусне репликације могу регистровати параметри појачаног оксидативног стреса. Током дуготрајног КОВИД-а вирусом покренута митохондријална дисфункција и упорно прооксидативно стање се одржавају чак и након елиминације вируса. Клиничке студије су показале повишене маркере пероксидације липида, карбонилације протеина и поремећену рецикулацију глутатиона код пацијената који имају упорне симптоме месецима након инфекције. Објављени подаци су допринели даљем разумевању овог феномена, показујући да пацијенти са дуготрајним ковидом испољавају специфичне биохемијске редокс профиле и већу учесталост неповољних полиморфизама гена који кодирају антиоксидантне протеине.

Конкретно, појединачни нуклеотидни полиморфизми (SNP) у генима као што су *SOD2* (rs4880), *GPX1* (rs1050450), *CAT* (rs7943316) и транскрипциони фактор *NFE2L2* (Nrf2; rs6721961) повезани су са смањеном ензимском активношћу и смањеном способношћу да се супротставе оксидативним оштећењима. Ове генетске варијанте могу нарушити митохондријалну отпорност, подстаћи хроничну нискостепену инфламацију и допринети перзистенцији симптома код генетски предиспонираних појединаца. Важно је истаћи да ови налази указују на наследну подложност оксидативном стресу, што може помоћи у објашњењу хетерогености клиничких манифестација дугог КОВИД-а које се запажају у пракси (Слика 1).

Из клиничке перспективе, укључивање генетског профилисања антиоксидативних система у процени пацијената могло би да представља нов алат за стратификацију ризика и персонализовано управљање лечењем. Идентификација пацијената са високоризичним генотиповима може омогућити раније праћење, циљану антиоксидативну терапију и интензивније рехабилитационе стратегије. Поред тога, терапијски приступи усмерени на обнављање редокс равнотеже — као што су *N*-ацетилцистеин, коензим Q10 и активација Nrf2 путање — показују потенцијал у ублажавању симптома и побољшању функционалног опоравка, иако су неопходна детаљнија клиничка испитивања.

У овом раду представљамо актуелна сазнања о интеракцији оксидативног стреса и генетске предиспозиције у контексту дуготрајног КОВИД-а, наглашавајући потребу за персонализованим приступом у дијагностици и лечењу овог стања. Препознавање улоге полиморфизама гена за антиоксидантне протеине у поствирусној симптоматологији могло би да доведе до унапређења прогностичких модела и циљаних интервенција за ову све бројнију популацију пацијената.



Слика 1. Од генетике и оксидативног стреса до клиничких манифестација КОВИД-а

### **Литература:**

1. Ercegovac M, Asanin M, Savic-Radojevic A, Ranin J, Matic M, Djukic T, et al. Antioxidant Genetic Profile Modifies Probability of Developing Neurological Sequelae in Long-COVID. *Antioxidants* 2022 May 12; 11(5):954.
2. Asanin M, Ercegovac M, Krljanac G, Djukic T, Coric V, Jerotic D, et al. Antioxidant Genetic Variants Modify Echocardiography Indices in Long COVID. *Int J Mol Sci* 2023 Jun 16; 24(12):10234.
3. Noonong K, Chatatikun M, Surinkaew S, Kotepui M, Hossain R, Bunluepuech K, et al. Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial ROS storms in long COVID pathogenesis. *Front Immunol* 2023 Dec 22; 14:1275001.

## LONG-TERM CONSEQUENCES OF SARS –COV-2 INFECTION – WHAT DO WE KNOW TODAY?

Marko Marković, Ivana Milošević

*Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Center of Serbia, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia.*

Oxidative stress occurs when the production of reactive oxygen species (ROS) exceeds the capacity of endogenous antioxidant defence mechanisms, leading to damage to biologically important macromolecules - proteins, lipids and nucleic acids. Long-term COVID is defined as the persistence or development of new symptoms 3 months after the initial SARS-CoV-2 infection and lasting at least 2 months, when other, alternative diagnoses excluded. It can be presented by affecting all organ systems, and the most common are neurological, cardiovascular and pulmonary manifestations of long-term COVID. Given that it is estimated that about 10% of all individuals after acute infection develop symptoms of long-term COVID and that the cumulative number of people with acute SARS-CoV-2 infection is approaching billions, it is concluded that a significant number of people have and will have long-term sequelae of this disease. The results of previous research have indicated the importance of oxidative stress not only in acute SARS-CoV-2 infection, but also in long-term COVID, where parameters of increased oxidative stress can be registered even in the absence of active viral replication. During long-term COVID, virus-induced mitochondrial dysfunction and a persistent pro-oxidative state are maintained even after viral elimination. Clinical studies have shown elevated markers of lipid peroxidation, protein carbonylation, and impaired glutathione recycling in patients with persistent symptoms months after infection. The published data have contributed to further understanding of this phenomenon, showing that patients with long-term COVID exhibit specific biochemical redox profiles and a higher frequency of unfavourable polymorphisms of genes encoding antioxidant proteins.

Specifically, single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes such as SOD2 (rs4880), GPX1 (rs1050450), CAT (rs7943316), and the transcription factor NFE2L2 (Nrf2; rs6721961) are associated with reduced enzymatic activity and a reduced ability to counteract oxidative damage. These genetic variants may impair mitochondrial resistance, promote chronic low-grade inflammation, and contribute to the persistence of symptoms in genetically predisposed individuals. Importantly, these findings suggest a heritable susceptibility to oxidative stress, which may help explain the heterogeneity of clinical manifestations of long-term COVID-19 observed in practice (Figure 1).

From a clinical perspective, incorporating genetic profiling of antioxidant systems into patient assessment could represent a new tool for risk stratification and personalized treatment management. Identification of patients with high-risk genotypes may allow for earlier monitoring, targeted antioxidant therapy, and more intensive rehabilitation strategies. In addition, therapeutic approaches aimed at restoring redox balance—such as N-acetylcysteine, coenzyme Q10, and activation of the Nrf2 pathway—show potential in

alleviating symptoms and improving functional recovery, although more detailed clinical trials are needed.

In this paper, we present current knowledge on the interaction of oxidative stress and genetic predisposition in the context of long-term COVID, emphasizing the need for a personalized approach in the diagnosis and treatment of this condition. Recognizing the role of antioxidant protein gene polymorphisms in post-viral symptomatology could lead to improved prognostic models and targeted interventions for this growing patient population.

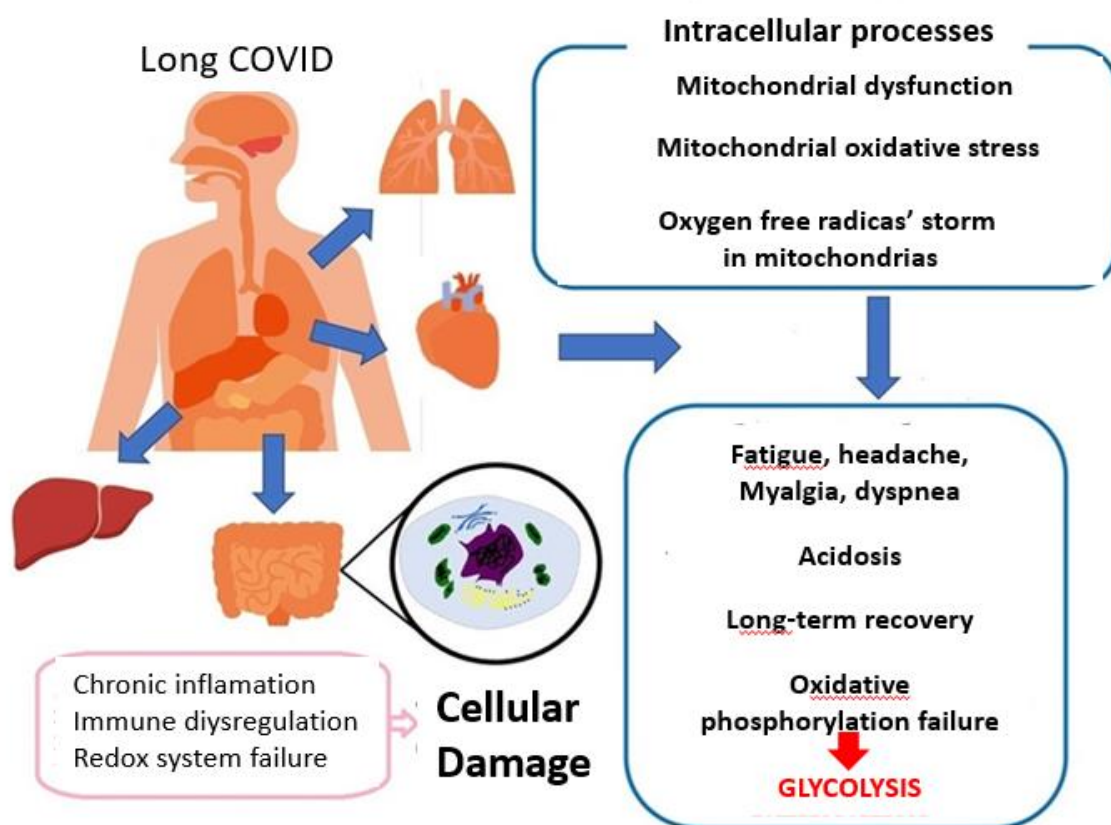


Figure 1. From genetics and oxidative stress to clinical manifestations of Covid

#### References:

1. Ercegovac M, Asanin M, Savic-Radojevic A, Ranin J, Matic M, Djukic T, et al. Antioxidant Genetic Profile Modifies Probability of Developing Neurological Sequelae in Long-COVID. *Antioxidants* 2022 May 12; 11(5):954.
2. Asanin M, Ercegovac M, Krljanac G, Djukic T, Coric V, Jerotic D, et al. Antioxidant Genetic Variants Modify Echocardiography Indices in Long COVID. *Int J Mol Sci* 2023 Jun 16; 24(12):10234.
3. Noonong K, Chatatikun M, Surinkaew S, Kotepui M, Hossain R, Bunluepuech K, et al. Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial ROS storms in long COVID pathogenesis. *Front Immunol* 2023 Dec 22; 14:1275001.

## **ПОЈАВА *DE NOVO* АУТОИМУНИХ ЕНДОКРИНОПАТИЈА КОД ОДРАСЛИХ ИЗАЗВАНИХ VIRUSOM SARS-COV-2**

Вера Поповић Бркић

*Професор интерне медицине/ендокринологије, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Академија медицинских наука Српског лекарског друштва, Београд, Србија.*

### **Увод**

Код људи, HLA се састоји од комплекса гена на 6. хромозому који координишу и регулишу имуни систем кодирањем протеина на површини ћелија. Стопа инциденције аутоимуних болести расте прилично брзо тако да се овај тренд не може приписати само генетској предиспозицији већ спољним факторима као што су вирусне инфекције (ретровирусне, ротавирусне и ентеровирусне), који могу бити окидачи болести. Међусобне комуникације између широког спектра HLA и вируса су компликоване јер је SARS-CoV-2 недавно утврђен као аутоимуногени вирус, а аутоимуне болести су у великој мери зависне од HLA алела.

### **Приказ случаја 1**

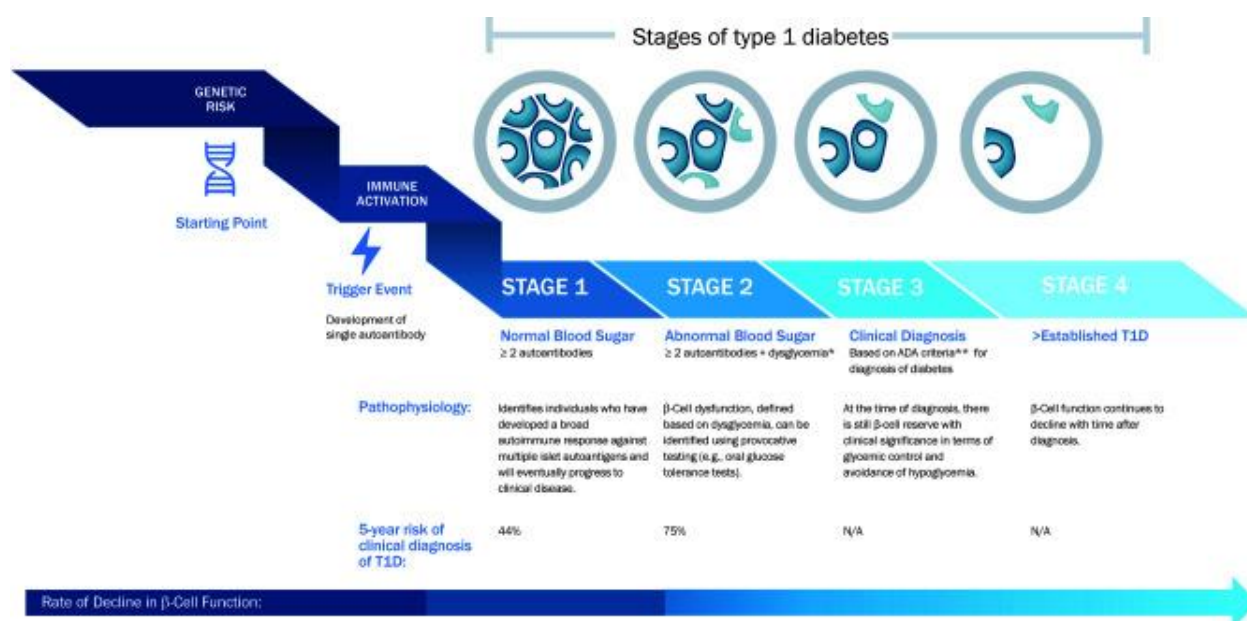
#### **Развој латентног аутоимуног дијабетеса код одраслих (тип 1) код младог мушког пацијента са позитивним антителима на GAD65 након инфекције SARS-CoV-2**

Представљамо 26-годишњег мушкарца који је примљен у Ургентни центар са хипергликемијом и кетозом три недеље након инфекције SARS-CoV-2. Лечен је по протоколу са инсулином и инфузијама. По отпусту му је саветовано да се даље амбулантно контролише и лечи код свог изабраног лекара и да настави симптоматско лечење. Дијагностиковали смо адултни латентни аутоимун дијабетес (LADA тип 1). Пацијент је испунио критеријуме за LADA са позитивним резултатом, присуством антитела на глутаминску киселину декарбоксилазу (GAD65) > 2000. Вирус игра улогу у аутоимуном процесу који изазива дијабетес типа 1. Латентни адултни аутоимун дијабетес (LADA) је споро прогресиван облик аутоимуног дијабетес мелитуса кога карактерише присуство аутоантитела на бета ћелије острваца панкреаса. Прекомерна количина упале током SARS-CoV-2 инфекције повећава производњу аутоантитела која су можда постојала пре инфекције али у ниском титру. Наш пацијент је вероватно имао антитела на GAD65 пре него што се заразио, али потврда тога није била могућа јер тестирање није обављено. Накнадно се пацијенту нормализовао ниво шећера у крви. LADA спорије напредује јер се функција бета ћелија постепено губи, као што је приказано на слици 1.

## Приказ случаја 2

### Мушки пацијент стар 38 година са функционалним хипогонадизмом који је довео до дијагнозе целијакије током дуготрајног COVID синдрома

Представљамо мушког пацијента старог 38 година са пролазним функционалним хипогонадотропним хипогонадизмом удруженим са целијакијом. Целијакија (ЦБ) је аутоимуна болест која погађа око 1,4% укупне људске популације. Генетски предиспонирани пацијенти могу имати већу вероватноћу да развију целијакију након инфекције SARS-CoV-2. Код нашег пацијента, вирусна инфекција је изазвала целијакију која се манифестовала током дугог COVID синдрома (перзистентни симптоми и дуготрајне последице које трају дуже од четири недеље после акутне фазе болести). COVID-19 подстиче „citoкинску олују“ у цревној слузокожи а резултујуће оштећење епитела доводи до повећане пропустљивости баријере, омогућавајући пролаз глиадина у цревну ламину. Улога генетске предиспозиције, посебно хуманог леукоцитарног антигена (HLA) DQ2 и DQ8, не сме се занемарити у активацији Т ћелијског одговора на глутенске пептиде. Механизам хипогонадизма код целијакије је мултифакторијалан. Такође је познато да глутенски пептиди имају активност сличну опиоидима и доприносе хипогонадотропном хипогонадизму (низак ниво ЛХ). Глутен омета ендокрини систем и снижава ниво тестостерона. Дијагноза целијакије код нашег пацијента постављена је позитивном серологијом (антитела против трансглутаминазе и антиендомизијална антитела) ендоскопском евалуацијом и биопсијом. Тестостерон је нормализован лечењем целијакије (дијета без глутена).



Слика 1: Стадијуми Тип 1 Дијабетес мелитуса (Sims EK et al. Diabetes 71 (4) 610-623, 2022)

**Закључак:** Генетска предиспозиција тј. гени хистокомпатибилног комплекса (HLA, хумани леукоцитни антиген) код наших пацијената, могу помоћи у објашњењу постојања толико различитих имуних одговора на коронавирус код оболеле популације. Неки одговори су опасни по живот, док се други манифестују у виду хроничних болести.

**Литература:**

1. Bally K et al Covid-19 vaccine induced latent autoimmune diabetes in adults *Cureus* 2023 Jan 14;15(1):e33762.
2. Lee N, Prabhu P, Swaminath S, Amini SS. Development of Islet Antigen 2 (IA2) Antibodies Post-COVID-19 Infection: A Sign of Autoimmunity or Latent Autoimmune Diabetes Mellitus in Adults (LADA)? *Cureus*. 2023 Jun 26;15(6):e40971
3. Omotosho YB, Ying GW, Stolar M, Mallari AJP. COVID-19-Induced Diabetic Ketoacidosis in an Adult with Latent Autoimmune Diabetes. *Cureus*. 2021 Jan 13;13(1):e12690
4. Kurada S, Veeraraghavan G, Kaswala D, Hansen J, Cohen D, Kelly C, Leffler D. Low testosterone in non-responsive coeliac disease: A case series, case-control study with comparisons to the National Health and Nutrition Examination Survey. *Dig Liver Dis*. 2016 Oct;48(10):1155-61. Do
5. Cohen BS, Lebwohl B. COVID-19 and celiac disease: a review *Therap Adv Gastroenterol*. 2023 Apr 27;16:17562848231170944.

# THE NEW ONSET OF AUTOIMMUNE ENDOCRINOPATHIES IN ADULTS TRIGGERED BY SARS-COV-2

Vera Popovic Brkic

*Professor of Internal Medicine/Endocrinology Medical Faculty, University of Belgrade, Serbia  
Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society, Serbia.*

## Introduction

In humans, the HLA comprises a complex of genes on the 6th chromosome that coordinate and regulate the immune systems by encoding cell-surface proteins. The autoimmune disease incidence rate is growing quite rapidly; this trend cannot only be imputed to genetic background, environmental factors such as viral infections, namely retrovirus, rotavirus, and enterovirus infections, can trigger the disease. The cross-talks between the HLAs' vast repertoire and the virus are complicated since SARS-CoV-2 was recently established as an auto-immunogenic virus, and autoimmune diseases are heavily HLA allele-dependent.

## Case 1

### **Development of latent autoimmune diabetes in adults (Type 1) in a young male patient with positive GAD65 antibodies post Covid 19 infection**

We present a 26 yearold male who presented in emergency department with hyperglycemia and ketosis three weeks following SARS-CoV-2 infection. He was urgently treated with insulin and infusions. He was discharged and advised to follow up outpatient with his primary care provider and continue symptomatic management. We diagnosed latent autoimmune diabetes in adult (LADA type 1). The patient met the criteria for LADA with a positive result for glutamic acid decarboxylase antibody 65 (GAD65) > 2000. The virus plays a role in the autoimmune process causing T1D. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is a slowly progressive form of autoimmune diabetes mellitus characterized by the presence of islet beta cell autoantibodies. Excessive amounts of inflammation during SARS-CoV-2infection boosts the production of autoantibodies that may have existed prior to the infection at low levels. Our patient possibly had the GAD65 antibodies before becoming infected, but confirmation of that is unavailable since the testing was not performed. Subsequently our patient normalized his blood sugar levels. LADA progresses slower as beta cell function is gradually lost as shown in Fig 1.

## Case 2

### **A 38 year old male patient with functional hypogonadism which led to diagnosis of celiac disease during long COVID syndrome**

We present a 38 year old male patient with transient functional hypogonadotropic hypogonadism associated with celiac disease. Celiac disease (CD) is an autoimmune disease affecting around 1.4% of the total human population. Genetically predisposed patients could be more likely to develop celiac disease following SARS-CoV-2 infection. In our patient viral infection triggered celiac disease which became manifest during the long COVID syndrome (persistent symptoms and potential sequelae beyond four weeks from onset) . COVID-19 promotes a "cytokine storm" in the intestinal mucosa: the resulting epithelial damage leads to increased barrier permeability, allowing the passage of gliadin in the intestinal lamina. The role of genetic background, especially human leukocyte antigen (HLA) DQ2 and DQ8 should not be neglected in the activation of T cell response to gluten peptides. The true mechanism of hypogonadism in celiac disease is multifactorial. Gluten peptides are also known to have opioid -like activity and contribute to hypogonadotropic hypogonadism ( low LH level). Gluten interferes with endocrine system and lowers testosterone levels. The diagnosis of celiac disease in our patient was established with positive serology (anti- transglutaminase antibodies and anti- endomysial antibody) by endoscopic evaluation and biopsy . Testosterone normalized with celiac disease management (gluten free diet).

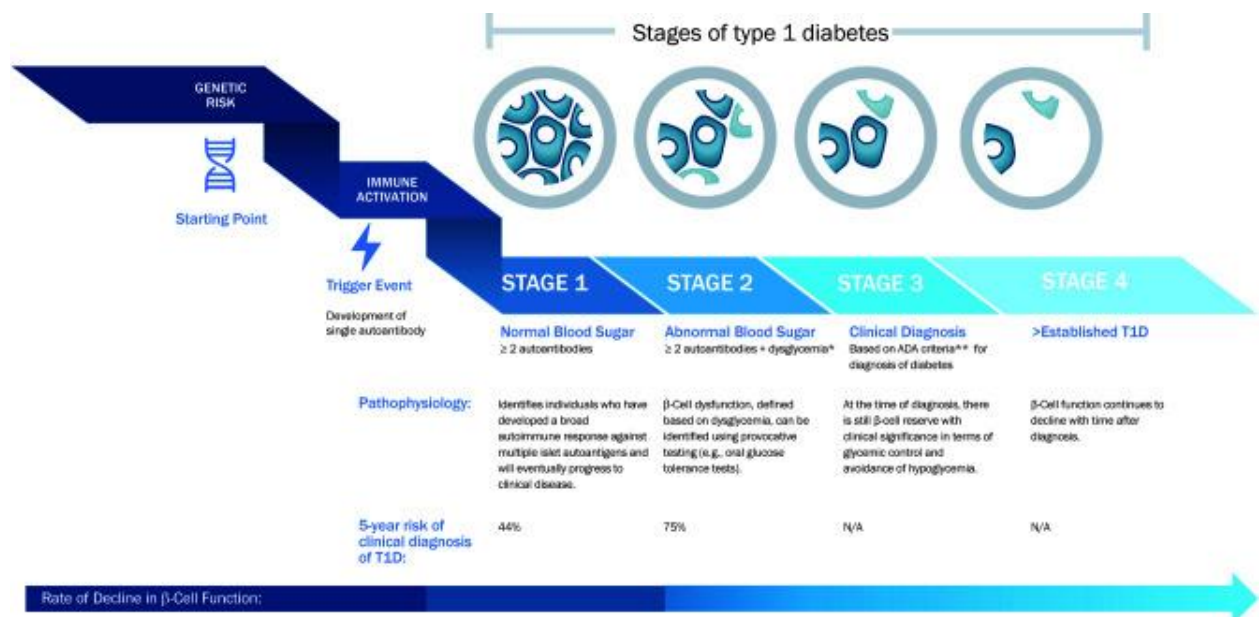


Figure 1: Stages of Type 1 Diabetes Mellitus (Sims EK et al. Diabetes 71 (4) 610-623 , 2022)

**Conclusion:** The genetic background, namely, the associated major histocompatibility complex genes -the HLA (Human Leucocyte Antigen) in our patients may help explain the different immune responses to coronavirus across a population. Some responses are life threatening while others more chronic.

## References:

1. Bally K et al Covid-19 vaccine induced latent autoimmune diabetes in adults Cureus 2023 Jan 14;15(1):e33762.
2. Lee N, Prabhu P, Swaminath S, Amini SS. Development of Islet Antigen 2 (IA2) Antibodies Post-COVID-19 Infection: A Sign of Autoimmunity or Latent Autoimmune Diabetes Mellitus in Adults (LADA)? Cureus. 2023 Jun 26;15(6):e40971
3. Omotosho YB, Ying GW, Stolar M, Mallari AJP. COVID-19-Induced Diabetic Ketoacidosis in an Adult with Latent Autoimmune Diabetes. Cureus. 2021 Jan 13;13(1):e12690
4. Kurada S, Veeraraghavan G, Kaswala D, Hansen J, Cohen D, Kelly C, Leffler D. Low testosterone in non-responsive coeliac disease: A case series, case-control study with comparisons to the National Health and Nutrition Examination Survey. Dig Liver Dis. 2016 Oct;48(10):1155-61. Do
5. Cohen BS, Lebowitz B. COVID-19 and celiac disease: a review Therap Adv Gastroenterol. 2023 Apr 27;16:17562848231170944.

## У ЛАВИРИНТУ SARS-CoV-2: ХИПОФИЗА И ТИРЕОИДЕА

Сандра Пекић Ђурђевић<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма УКЦС Београд

<sup>2</sup> Медицински факултет, Универзитет у Београду, Србија.

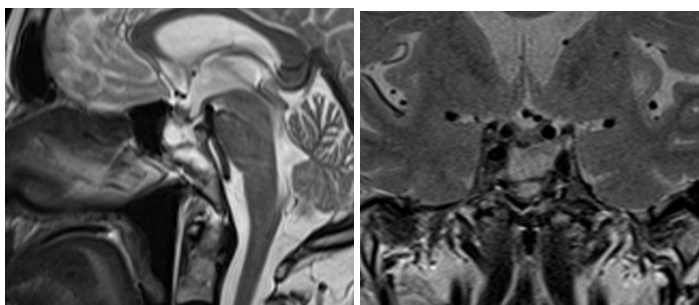
Поред респираторног система, вирус SARS-CoV-2 показује изражени тропизам и према ендокрином систему. Код пацијената са КОВИД-19 описани су бројни поремећаји у функцији хипоталамус-хипофизних осовина, штитне жлезде, надбубрежне жлезде, гонаде и панкреаса (1). При томе, међусобни однос SARS-CoV-2 инфекције и ендокриног система је двосмеран: вирусна ендокринопатија може да погорша већ постојећу ендокринопатију или да изазове нове ендокрине поремећаје, као што и бројне ендокринолошке болести могу погоршати прогнозу КОВИД-19.

Многи ендокрини органи (панкреас, тестис, оваријум, надбубрежна жлезда, хипофиза, тиреоидеа) експримирају рецептор за овај вирус (рецептор за ензим који конвертује ангиотензин-2, АЦЕ-2). Патофизиолошки механизми настанка ендокринопатије (у фокусу су хипоталамо-хипофизна осовина и тиреоидеа) су директно вирусно оштећење, системска инфламација, хипоксијски стрес, хиперкоагулабилност и дисфункција ендотела. Неки од ових механизма дуготрајно трају (хиперинфламације) доводећи до патофизиолошких поремећаја који могу да трају и дуго након повлачења инфекције. Многи проинфламаторни цитокини (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) који доприносе тежини акутног респираторног дистрес синдрома и мултиорганској инсуфицијенцији, такође могу инхибирати хипоталамус-хипофизну функцију, нарушавајући физиолошку секрецију хормона и механизме повратне спреге.

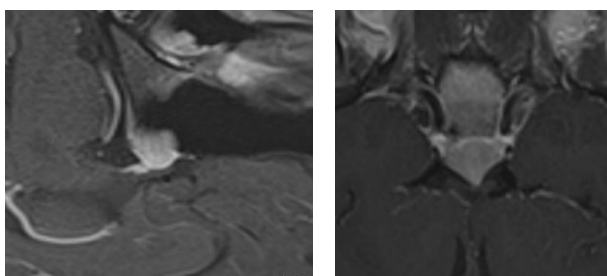
Инфекција SARS-CoV-2 представља и фактор ризика за појаву хипофизне апоплексије, ретке компликације која се карактерише хеморагијом или исхемијом хипофизе, здраве или са експанзивном лезијом (тумор хипофизе, Раткеова циста...) (слика 1) (2). Поред апоплексије хипофизе, описани су и акутни хипофизитис (слика 2), хипопитуитаризам различитог степена, као и поремећај секреције антидиуретског хормона (недостатак или његова неадекватна прекомерна секреција).

Показано је такође да је примена глукокортикоида током акутне фазе SARS-CoV-2 инфекције успоравала клиренс вирусних партикула продужавајући њихово присуство у циркулацији и подстичући тако неуротропизам овог вируса према хипофизи и надбубрежним жлездама, са последичном дисфункцијом и појавом хипопитуитаризма и/иције адреналне инсуфицијенције.

Тиреоидеа такође експримира рецептора за АЦЕ-2, тако да су током и након КОВИД-19 инфекције описани и различити облици тиреоидне дисфункције, укључујући субакутни тиреоидитис и тиреоидне аутоимуне болести услед поремећаја регулације имуног система и феномена молекуларне мимикрије. Описана је и транзиторна инхибиција хипоталамо-хипофизо-тиреоидне осовине, као и промене периферне дејодинације тиреоидних хормона, са последичним смањењем концентрације TSH и FT3.



Слика 1. Ж, 67г: апоплекција нефункцијског макроаденома хипофизе 19-тог дана КОВИД-19 инфекције



Слика 2. Ж, 17г: хипофизитис 3 недеље након КОВИД-19 инфекције

Дуготрајни КОВИД је нови синдром у настајању за који је познато да значајно нарушава квалитет живота пацијената. Патофизиологија дуготрајног КОВИД -а је још увек у великој мери непозната. Предложено је више механизма који би били у основи његове појаве, укључујући промене у хипоталамо-хипофизним осовинама. Највише је испитивана хипоталамус-хипофизно-адренална осовина јер је приказано да код пацијената са дуготрајним КОВИД-ом могу постојати благи и субклинички облици централне адреналне инсуфицијенције (3). Мало података има о централном хипогонадизму, централном хипотироидизму и недостатку хормона раста. Хипоталамо-хипофизотиреоидна осовина је углавном очувана код пацијената након SARS-CoV-2 инфекције. Код пацијената са сниженим или ниско нормалним базалним концентрацијама хормона, потребно је размотрити динамске тестове. У случајевима доказаног парцијалног или комплетног хипопитуитаризма, води се одговарајућа супституциона терапија која значајно умањује тегобе пацијента.

### Литература:

1. Guarienti FA, Gonçalves JIB, Gonçalves JB, Antônio Costa Xavier F, Marinowic D, et al. COVID-19: a multi-organ perspective. *Front Cell Infect Microbiol* 2024; 14:1425547.
2. Hazzi C, Villemure-Poliquin N, Nadeau S, Champagne PO. SARS-CoV2 infection, a risk factor for pituitary apoplexy? A case series and literature review. *Ear, Nose & Throat J*, 2024; 103:153S-161S.
3. Di Filippo L, Franzese V, Santoro S, Doga M, Giustina A. Long COVID and pituitary dysfunctions: a bidirectional relationship? *Pituitary*, 2024; 27:955-69.

## SARS-CoV-2 AND THE ENDOCRINE MAZE: FOCUS ON THE PITUITARY AND THYROID

Prof dr Sandra Pekić Đurđević <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Clinic for Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, University Clinical Center, Belgrade, Serbia*

<sup>2</sup> *School of Medicine, University of Belgrade, Serbia*

In addition to the respiratory system, the SARS-CoV-2 virus exhibits significant tropism toward the endocrine system. Numerous dysfunctions have been described in patients with COVID-19 affecting the hypothalamic-pituitary axes, thyroid gland, adrenal glands, gonads, and pancreas (1). The relationship between SARS-CoV-2 infection and the endocrine system is bidirectional: viral infection can worsen pre-existing endocrinopathies or trigger new endocrine disorders, while various endocrine diseases can, in turn, worsen the prognosis of COVID-19.

Many endocrine organs (pancreas, testis, ovary, adrenal gland, pituitary, thyroid) express the receptor for this virus (angiotensin-converting enzyme 2 receptor). The pathophysiological mechanisms behind the development of endocrinopathies (with focus on the hypothalamic-pituitary axis and the thyroid) include direct viral damage, systemic inflammation, hypoxic stress, hypercoagulability, and endothelial dysfunction. Some of these mechanisms are long-lasting (e.g., hyperinflammation), leading to disturbances that may persist long after the resolution of the infection. Many pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), which contribute to the severity of acute respiratory distress syndrome and multiorgan failure, can also inhibit hypothalamic-pituitary function, disrupting normal hormone secretion and feedback mechanisms.

SARS-CoV-2 infection is also a risk factor for pituitary apoplexy, a rare complication characterized by hemorrhage or ischemia of the pituitary gland—either healthy or affected by an expansive lesion (e.g., pituitary tumor, Rathke's cleft cyst) (Figure 1) (2). In addition to pituitary apoplexy, cases of acute hypophysitis (Figure 2), varying degrees of hypopituitarism, and disorders of antidiuretic hormone secretion (either deficiency or inappropriate excess) have been reported.

It has also been shown that the administration of glucocorticoids during the acute phase of SARS CoV2 infection slowed the clearance of viral particles, prolonging their presence in the circulation and thus promoting the neurotropism of this virus towards the pituitary and adrenal glands, with consequent dysfunction and the occurrence of hypopituitarism and/or adrenal insufficiency.

The thyroid gland also expresses ACE2 receptors, and various forms of thyroid dysfunction have been described during and after COVID-19 infection, including subacute thyroiditis and autoimmune thyroid diseases, due to dysregulation of the immune system and molecular mimicry phenomena. Transient inhibition of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and alterations in peripheral deiodination of thyroid hormones have also been observed, resulting in decreased TSH and FT3 concentrations.

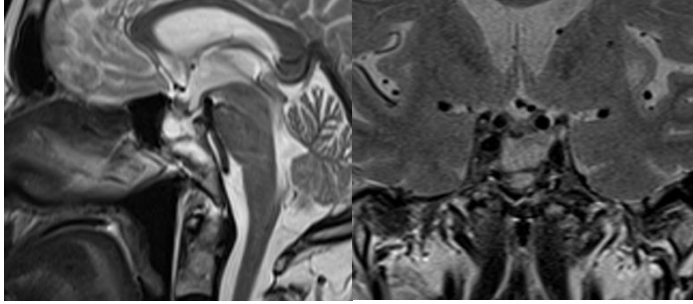


Figure 1. F, 67y: apoplexy of nonfunctional pituitary macroadenoma on 19<sup>th</sup> day of COVID-19 infection

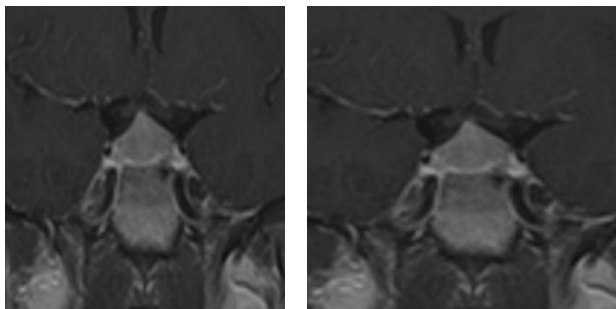


Figure 2. F, 17y: hypophysitis 3 weeks after COVID-19 infection

Long COVID is an emerging syndrome known to significantly impair patients' quality of life. Its pathophysiology remains largely unclear. Several mechanisms have been proposed, including alterations in hypothalamic-pituitary axes. The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis has been the most studied, with evidence suggesting that patients with Long COVID may exhibit mild and subclinical forms of central adrenal insufficiency (3). There is limited data on central hypogonadism, central hypothyroidism, and growth hormone deficiency. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis appears to remain largely intact in patients after COVID-19 infection. In patients with low or low-normal baseline hormone concentrations, dynamic testing should be considered. In cases of confirmed partial or complete hypopituitarism, appropriate replacement therapy is initiated, significantly alleviating the patient's symptoms.

#### References:

1. Guarienti FA, Gonçalves JIB, Gonçalves JB, Antônio Costa Xavier F, Marinowic D, et al. COVID-19: a multi-organ perspective. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024; 14:1425547.
2. Hazzi C, Villemure-Poliquin N, Nadeau S, Champagne PO. SARS-CoV2 infection, a risk factor for pituitary apoplexy? A case series and literature review. *Ear, Nose & Throat J,* 2024; 103:153S-161S.
3. Di Filippo L, Franzese V, Santoro S, Doga M, Giustina A. Long COVID and pituitary dysfunctions: a bidirectional relationship? *Pituitary,* 2024; 27:955-69.

## COVID-19 и MIASTENIJA GRAVIS

Слободан Апостолски, Слађана Кнежевић-Апостолски

*Специјалистичка ординација за неурологију „АПОСТОЛСКИ“, Београд, Србија.*

Миастенија гравис (МГ) је орган специфична аутоимунска болест посредована антителима против антигена постсинаптичке мембране неуромишићне спојнице. Узрок болести није познат али није необичан почетак после извесних инфекција. Болест се битно погоршава и често компликује респираторном инсуфицијенцијом у току вирусних инфекција. Постоје извештаји да се стопа морталитета значајно повећала у болесника са миастеничком кризом услед инфекције SARS-Cov-2 вирусом. Циљ овог рада је био да се испитају утицај и последице инфекције SARS-Cov-2 вирусом код популације наших болесника са МГ.

У нашој ординацији је праћено 172 болесника са МГ у периоду од јануара 2020. до августа 2021. године и извршена је ретроспективна анализа клиничког тока код 30 болесника инфицираних вирусом SARS-Cov-2.

Тридесет од 172 болесника са МГ (17,5%) је оболело од КОВИД-19. Учесталост је била једнака у односу на пол - 15 жена просечне старости 40,6 и 15 мушкараца просечне старости 55 година. Средња дужина трајања МГ је износила 6 година (1,5 – 8). Двадесет болесника је имало генерализовану форму МГ (10 болесника са формом IIB и 10 са формом IIA према MGFA класификацији). Преосталих десет болесника је имало окуларну МГ (MGFA I). Код 27 (30%) болесника су детектована антитела на ацетилхолински рецептор (AChR) (серопозитивна МГ) а код три болесника са окуларном МГ нису детектована антитела на AChR нити на мишићно специфичну тирозин киназу (MuSK). Регистроване су удружене болести: артеријска хипертензија (7 болесника), хипотиреоза (3), дијабетес мелитус (1), серопозитивни реуматоидни артритис (1), Сјогренов синдром (1), паркинсонизам (1) и анемија (1). Тимектомија је у терапијске сврхе спроведена у 16 болесника, двоје од њих су имали тумор тимуса, тимом (Б1, АБ тип). У периоду регистроване инфекције са SARS-Cov-2 вирусом 11 болесника је узимало преднисонску имуносупресивну терапију (20-40мг), 4 болесника су узимала азатиоприн (100-150мг), 8 болесника комбинацију преднисона и азатиоприна, један болесник је лечен комбинацијом сиклоспорина и преднисона, један комбинацијим метотрексата и преднисона а 5 болесника није било под имуносупресивном терапијом. Асимптоматски облик КОВИД-19 је имало 6 (20%) болесника (3 MG IIA и 3 MG I) и сви су били под континуираном имуносупресијом са преднисоном. Благи облик КОВИД -19 са повишеном температуром, кашљем и миалгијом је имало 16 (53%) болесника од којих је пет имало аносмију. Седам болесника (23%) је хоспитално лечено због пнеумоније са оксигенацијом путем назалне каниле а без асистане вентилације (Табела 1). Сви наведени болесници су примали преднисон и нису имали знаке погоршања МГ. Један болесник са тешком формом МГ IIB удруженом са тимомом и дијабетесом је развио

миастеничку респираторну кризу те је интубиран и имао је асистирану вентилацију. Болесник је лечен десет дана у јединици интензивне неге применом антибиотика, кортикостероида, интравенских имунглобулина и ивермектина са опоравком до успостављања спонтаног дисања и клиничког стадијума IIВ. Четири (13%) болесника је испољило симптоме постковид синдрома са брадикардијом, тахикардијом, хроничним замором и резидуалном аносмијом.

У закључку, у популацији 30 болесника са МГ и КОВИД-19 није било смртног исхода. У само једног болесника (3,3%) са МГ оболелог од КОВИД-19 је било неопходно лечење у јединици интензивне неге са асистираним вентилацијим уз опоравак. Умерена клиничка слика КОВИД-19 са хоспитализацијом која је регистрована је у 23.3% болесника, и асимптоматски и благи облици КОВИД-19 код 22 (73.3%) болесника могу бити објашњени континуираном имunosупресијом пре и у току инфекције и уједно без знакова погоршања МГ (Табела 1).

Табела 1. Клиничке форме КОВИД-19 у наших болесника

Клиничке форме КОВИД-19	Учесталост
Асимптоматски облици	6 (20%)
Благи облици (температура, кашаљ, миалгија)	16 (53,4%)
Пнеумонија (хоспитализација и оксигенација)	7 (23,3%)
Миастеничка криза (асистирана вентилација)	1 ( 3,3%)

#### Литература:

1. Anand P, Slama MC, Kaku M, Ong C, Cervantes-Arslanian AM, Zhou L, et al. COVID-19 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2020; 62(2):254–258.
2. Shah SMI, Yasmin F, Memon RS, Jatoti NN, Savul IS, Kazmi S, et al. Covid-19 and myasthenia gravis. A review of neurological implications of the SARS-COV-2. *Brain Behav* 2022 Dec; 12 (12):e2789.
3. Perić S, Ranković M, Bozović I, Radosavljević V, Marjanović I, Basta I, et al. COVID-19 infection and vaccination against SARS-Cov-2 in myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg* 2023 April; 123 (2):529-36.

## COVID-19 AND MYASTHENIA GRAVIS

Slobodan Apostolski, Sladjana Knežević-Apostolski

*Specialist practice for neurology "APOSTOLSKI", Belgrade, Serbia.*

Myasthenia gravis (MG) is an organ-specific autoimmune disease mediated by antibodies against antigens of the postsynaptic membrane of the neuromuscular junction. The cause of the disease is unknown, but it is not unusual to start after certain infections. The disease significantly worsens and is often complicated by respiratory insufficiency during viral infections. There are reports that the mortality rate has increased significantly in patients with myasthenic crisis due to infection with the SARS-CoV-2 virus. The aim of this work was to examine the impact and consequences of infection with the SARS-CoV-2 virus in our population of patients with MG.

In our practice, 172 patients with MG were monitored in the period from January 2020 to August 2021, and a retrospective analysis of the clinical course was performed in 30 patients infected with the SARS-CoV-2 virus.

Thirty out of 172 patients with MG (17.5%) suffered from Covid-19. The frequency was equal in relation to gender, 15 women with an average age of 40.6 and 15 men with an average age of 55 years. The mean duration of MG was 6 years (1.5 - 8). Twenty patients had a generalized form of MG (10 patients with form IIB and 10 with form IIA according to the MGFA classification). The remaining ten patients had ocular MG (MGFA I). Antibodies to acetylcholine receptor (AChR) (seropositive MG) were detected in 27 (30%) patients, and no antibodies to AChR or muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) were detected in three patients with ocular MG. Associated diseases were registered: arterial hypertension (7 patients), hypothyroidism (3), diabetes mellitus (1), seropositive rheumatoid arthritis (1), Sjogren's syndrome (1), parkinsonism (1) and anemia (1). Thymectomy was performed for therapeutic purposes in 16 patients, two of whom had a thymus tumor, thymoma (B1, AB type). During the period of registered infection with the SARS-CoV-2 virus, 11 patients took prednisone immunosuppressive therapy (20-40mg), 4 patients took azathioprine (100-150mg), 8 patients a combination of prednisone and azathioprine, one patient was treated with a combination of cyclosporine and prednisone, one with a combination of methotrexate and prednisone, and 5 patients were not under immunosuppressive therapy. Asymptomatic form of COVID-19 was present in 6 (20%) patients (3 MG IIA and 3 MG I) and all were under continuous immunosuppression with prednisone. 16 (53%) patients had a mild form of COVID-19 with fever, cough and myalgia, five of whom had anosmia. Seven patients (23%) were hospitalized for pneumonia with oxygenation through a nasal cannula and no assisted ventilation. All the mentioned patients received prednisone and had no signs of worsening MG. One patient with a severe form of MG IIB associated with thymoma and diabetes developed a myasthenic respiratory crisis and was intubated and had assisted ventilation. The patient was treated for

ten days in the intensive care unit with the use of antibiotics, corticosteroids, intravenous immunoglobulins and ivermectin with recovery until the establishment of spontaneous breathing and clinical stage IIB. Four (13%) patients showed symptoms of post-Covid syndrome with bradycardia, tachycardia, chronic fatigue and residual anosmia.

In conclusion, there were no deaths in the population of 30 patients with MG and Covid-19. In only one patient (3.3%) with MG suffering from Covid-19, treatment in the intensive care unit with assisted ventilation with recovery was necessary. Moderate clinical picture of Covid-19 with hospitalization in 23.3% of patients, and asymptomatic and mild forms of Covid-19 in 22 (73.3%) patients can be explained by continuous immunosuppression before and during the infection and at the same time without signs of worsening MG (Table 1).

Table 1. Clinical forms of COVID-19 in our patients

Clinical form of Covid-19	Frequency
Aynptomtic forms	6 (20%)
Mild forms (temp, cough, myalgia)	16 (53,4%)
Pneumonia (hospitalization and oxygenation)	7 (23,3%)
Myasthenic crisis (assisted ventilation)	1 ( 3,3%)

#### References:

1. Anand P, Slama MC, Kaku M, Ong C, Cervantes-Arslanian AM, Zhou L, et al. COVID-19 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2020; 62(2):254–258.
2. Shah SMI, Yasmin F, Memon RS, Jatoi NN, Savul IS, Kazmi S, et al. Covid-19 and myasthenia gravis. A review of neurological implications of the SARS-COV-2. *Brain Behav* 2022 Dec; 12 (12):e2789.
3. Perić S, Ranković M, Bozović I, Radosavljević V, Marjanović I, Basta I, et al. COVID-19 infection and vaccination against SARS-Cov-2 in myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg* 2023 April; 123 (2):529-36.

## **ДУГОТРАЈНИ КОВИД, ПОСТ-ИНФЕКТИВНИ СИНДРОМИ, СИНКОПА И ДИСАУТОНОМИЈА: НЕУРОКАРДИОЛОШКИ ПРИСТУП**

Бранислав Миловановић<sup>1,2</sup>, Никола Марковић<sup>1</sup>, Маша Петровић<sup>1</sup>, Васко Жугић<sup>1</sup>,  
Миљана Остојић<sup>1</sup>, Милован Бојић<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд, Србија

<sup>2</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

### **Увод:**

Дисфункција аутономног нервног система (АНС) је централна карактеристика код пацијената који се јављају са рекурентном синкопом, ортостатском хипотензијом (ОХ) и синдромом хроничног умора (СХУ), посебно након инфекција као што су SARS-CoV-2, Епштајн-Баров вирус (ЕБВ), Коксакивирус или Борелије бургдорфери.

### **Методе и резултати:**

Анализирали смо четири клиничке кохорте које су обухватале укупно 2.079 особа:

Кохорта 1 (N=806): Пацијенти са необјашњивом синкопом и/или ОХ. Head up tilt test (HUTT) био је позитиван код 90,6% пацијената са синкопом и ОХ, и код 61,6% оних са изолованом синкопом ( $p < 0,001$ ). Често су детектована антитела из IgM класе на ЕБВ и ентеровирусе. Антитела IgM класе за Борелију бургдорфери су пронађена код 24,1% пацијената са изолованом ОН.

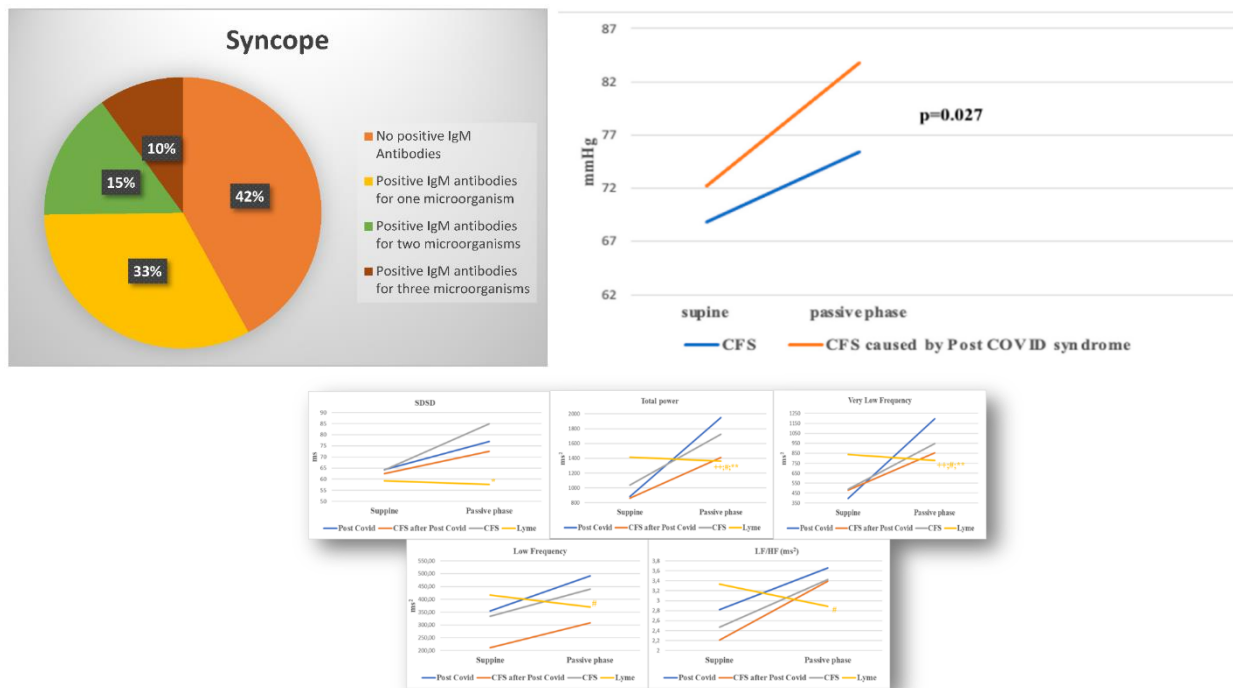
Кохорта 2 (N=440): Особе са рекурентном синкопом и СХУ (након пост-КОВИД-а или са подмуклим почетком). Осетљивост барорефлекса, варијабилност срчане фреквенције-ВСФ (у литератури HRV од енгл. Heart rate variability) и ортостатска толеранција су значајно смањене у поређењу са контролном групом, са израженијом дисфункцијом у пост-КОВИД случајевима ( $p < 0,05$ ).

Кохорта 3 (N=758): Пацијенти са другим КОВИД-ом, пост-КОВИД СХУ, СХУ без КОВИД-а и касном фазом Лајмске болести. Група са Лајмском болешћу показала је највећу преваленцију ОН (53,4%) и доказе о повишеној симпатичкој активности (смањено појачање барорефлекса). Подгрупе са СХУ показале су снижен парасимпатички тонус и измењене обрасце ВСФ.

Кохорта 4 (N=75): Пацијенти у раној фази КОВИД-19 (45 тешких, 30 благих форми болести). Дисфункција АНС-а је примећена у 51,5% тешких и 78,0% благих случајева. ОХ се јавила у 25% тешких и 46,3% благих случајева (укупно 33%), у поређењу са 2,6% код контролне групе ( $p = 0,001$ ). Осетљивост барорефлекса је била значајно смањена.

## Закључак:

Дисфункција АНС-а — коју карактеришу ортостатска интолеранција, синкопа, оштећена барорефлексна функција, флукуације крвног притиска и абнормалности ХРВ-а — је уобичајена патофизиолошка карактеристика код пост-КОВИД синдрома, Лајмске болести и синдрома хроничног умора. Серолошки докази инфекције (ЕПВ, ентеровируси, борелије) су чести и захтевају даља истраживања.



Слика 1: Позитивна антитела у IgM класи код пацијената са синкопом (горе лево); разлика између вредности дијастолног крвног притиска током теста нагињања главе код пацијената са синдромом хроничног умора (СХУ) и СХУ након КОВИД-а (горе десно); различити обрасци промена варијабилности срчане фреквенције током теста нагињања главе код пацијената са Лајмском болешћу (доле): ВСФ обрасци током HUTT-а код пацијената са Лајмском болешћу.

## Литература:

1. Milovanovic B, Markovic N, Petrovic M, Zugic V, Ostojic M, Rankovic-Nicic L, et al. Assessment of Autonomic Nervous System Function in Patients with Chronic Fatigue Syndrome and Post-COVID-19 Syndrome Presenting with Recurrent Syncope. *J Clin Med* 2025; 14:811.
2. Milovanovic B, Markovic N, Petrovic M, Zugic V, Ostojic M, Dragicevic-Antonic M, et al. A New Approach to the Etiology of Syncope: Infection as a Cause. *Viruses* 2025; 17:427.
3. Milovanovic B, Markovic N, Petrovic M, Zugic V, Ostojic M, Bojic M. Cross-Sectional Study Evaluating the Role of Autonomic Nervous System Functional Diagnostics in Differentiating Post-Infectious Syndromes: Post-COVID Syndrome, Chronic Fatigue Syndrome, and Lyme Disease. *Biomedicines* 2025, 13, 356. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020356>

## LONG COVID, POST-INFECTIOUS SYNDROMES, SYNCOPE AND DYSAUTONOMIA: A NEUROCARDIOLOGICAL APPROACH

Branislav Milovanovic<sup>1,2</sup>, Nikola Markovic<sup>1</sup>, Masa Petrovic<sup>1</sup>, Vasko Zucic<sup>1</sup>, Milijana Ostojic<sup>1</sup>, Milovan Bojic<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> – *Institute for Cardiovascular Diseases „Dedinje“, Belgrade, Serbia*

<sup>2</sup> – *School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia*

### **Background:**

Autonomic nervous system (ANS) dysfunction is a core feature in patients with recurrent syncope, orthostatic hypotension (OH), and chronic fatigue syndromes (CFS), especially following infections like SARS-CoV-2, Epstein–Barr virus, Coxsackievirus, or *Borrelia burgdorferi*.

**Methods and Results:** We analyzed four clinical cohorts totaling 2,079 individuals.

1. Cohort 1 (N=806) – Patients with unexplained syncope and/or OH. Head-up tilt testing (HUTT) was positive in 90.6 % of those with both syncope and OH, and 61.6 % with isolated syncope ( $p < 0.001$ ). IgM antibodies for Epstein–Barr virus and enteroviruses were frequently detected. *Borrelia burgdorferi* IgM appeared in 24.1 % of patients with isolated OH.

2. Cohort 2 (N=440) – Individuals with recurrent syncope and CFS (post-COVID or with insidious onset). Baroreflex sensitivity, heart rate variability (HRV), and orthostatic tolerance were significantly impaired compared to controls, with more severe dysfunction in post-COVID cases ( $p < 0.05$ ).

3. Cohort 3 (N=758) – Includes patients with long COVID, post-COVID CFS, CFS unrelated to COVID, and late-stage Lyme disease. The Lyme group exhibited the highest OH prevalence (53.4 %) and signs of sympathetic predominance (reduced baroreflex gain). CFS groups showed parasympathetic withdrawal and altered HRV parameters.

4. Cohort 4 (N=75) – Early-phase COVID-19 patients (45 severe, 30 mild). ANS dysfunction was found in 51.5 % of severe and 78.0 % of mild cases. OH occurred in 25 % of severe and 46.3 % of mild cases (overall 33 %) versus 2.6 % in controls ( $p = 0.001$ ). Baroreflex sensitivity was significantly reduced.

### **Conclusion:**

ANS dysfunction—characterized by orthostatic intolerance, syncope, impaired baroreflex function, blood pressure fluctuations, and HRV abnormalities—is a common pathophysiological feature in post-COVID syndrome, Lyme disease, and CFS. Serological

evidence of infection (EBV, enteroviruses, Borrelia) was frequently observed and warrants further investigation.

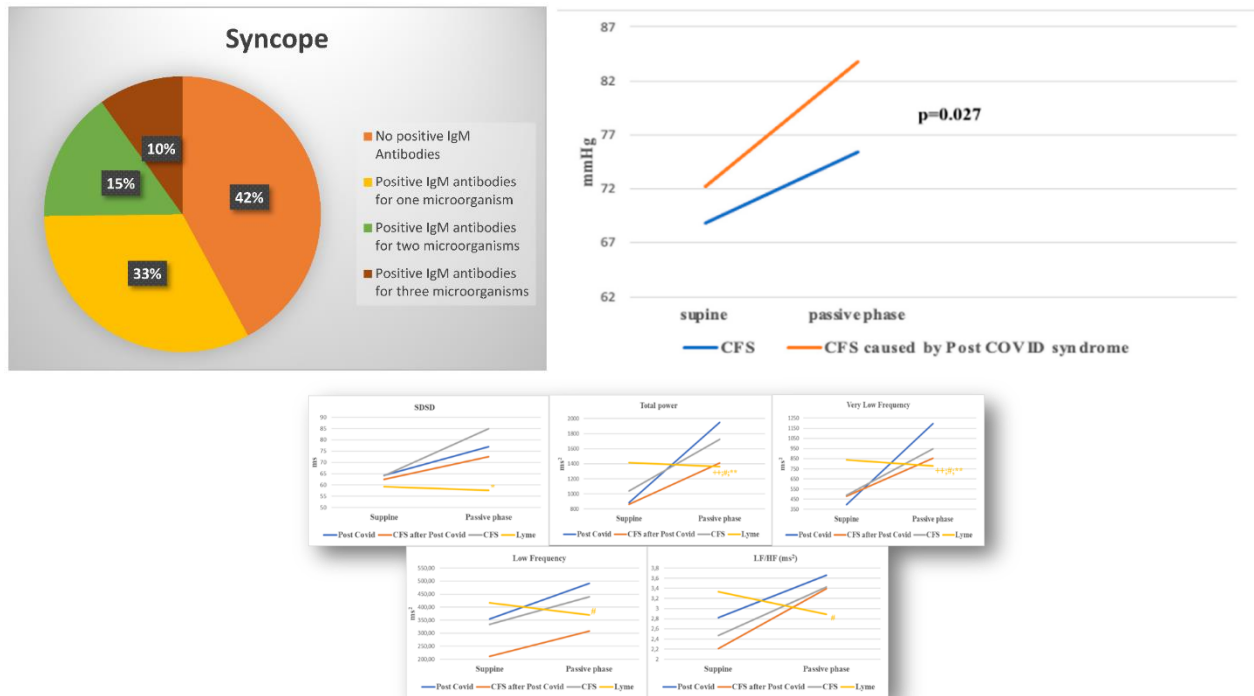


Figure 1. Positive IgM antibodies in patients with Syncope (upper left); difference between values of diastolic blood pressure during Head up tilt test between patients with CFS and CFS after COVID (upper right); different patterns of change Heart Rate Variability during Head up tilt test I patients with Lyme disease (bottom).

### References:

1. Milovanovic B, Markovic N, Petrovic M, Zugic V, Ostojic M, Rankovic-Nicic L, et al. Assessment of Autonomic Nervous System Function in Patients with Chronic Fatigue Syndrome and Post-COVID-19 Syndrome Presenting with Recurrent Syncope. *J Clin Med* 2025; 14:811.
2. Milovanovic B, Markovic N, Petrovic M, Zugic V, Ostojic M, Dragicevic-Antonic M, et al. A New Approach to the Etiology of Syncope: Infection as a Cause. *Viruses* 2025; 17:427.
3. Milovanovic B, Markovic N, Petrovic M, Zugic V, Ostojic M, Bojic M. Cross-Sectional Study Evaluating the Role of Autonomic Nervous System Functional Diagnostics in Differentiating Post-Infectious Syndromes: Post-COVID Syndrome, Chronic Fatigue Syndrome, and Lyme Disease. *Biomedicines* 2025, 13, 356. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020356>

## КАРДИОВАСКУЛАРНЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ У ДУГОТРАЈНОМ-КОВИДУ

Гордана Крљанац

Медицински факултет Универзитета у Београду, Клиника за кардиологију,  
Универзитетски клинички Центар Србије, Београд.

У претходним истраживањима приказано је да широк спектар симптома после претходно прележаног КОВИД-19 није увек у складу са знацима кардиоваскуларне дисфункције или оштећења миокарда. Кардиоаскуларне манифестације током дуготрајног КОВИД-а сумиране су Сликаом 1. Клиничка слика болесника, лабораторијске и генотипске анализе, као и анализа налаза добијених имиџинг методама ехокардиографијом и магнетном резонанцом (кардијална магнетна резонанца-КМР) могу бити од велике важности.



Слика 1. Кардиоваскуларне манифестације током дуготрајног ковида

У нашем истраживању обухваћено је 176 болесника са претходном инфекцијом КОВИД-19. Средња животна доб је била  $55,9 \pm 12,3$  година, 58,5% су биле особе мушког пола, 84,7% су биле претходно хоспитализовани и 1,7% на механичкој вентилацији. Сви болесници су долазили у кардиолошку амбуланту 1-14 месеци после прележане болести ( $6,2 \pm 2,7$  месеци).

Критеријуми за укључивање болесника били су перзистенција симптома као што су нетолеранција на напор и/или умор, и отежано дисање које није објашњено којом другом болешћу, старост  $>18$  година. Критеријуми за дијагностику лонг-КОВИД-а били су перзистентност симптома најмање 12 недеља након акутне инфекције КОВИД-19. Пацијенти су подвргнути клиничком прегледу, лабораторијским анализама, конвенционалној и напредној екардиографији. КМР, коронарна компјутеризована томографска ангиографија и плућна ангиографија урађене су у складу са локалним регулаторним правилима за пацијенте са сумњом на дијагнозу лонг-КОВИД.

Болесници са лонг-КОВИД-ом и кардиоваскуларним манифестацијама били су значајно чешће хоспитализовани (88,5% према 75,9%) и имали су дуже боравке у болници. Значајне ехокардиографске промене примећене су у ејекционој фракцији леве коморе

(ЛВЕФ) ( $59,6 \pm 5,4\%$  према  $62,5 \pm 3,8\%$ ); лонгитудиналном стрејну (ЛС) у субендокардним и интрамиокардним слојевима ( $-20,9$  према  $-22,0\%$  и  $-18,6$  према  $-19,5\%$ ); циркуферентном стрејну (ЦС) у субепикардним слојевима ( $-9,6$  према  $-10,5\%$ ) и постсistolном скраћењу ЦС (ЦС ПСС) ( $0,138$  према  $0,088$ с). Поред тога, патолошки налази КМР-а су нађени код  $58,2\%$  у групи пацијената са лонг КОВИД-ом и кардиоваскуларним манифестацијама;  $43,3\%$  болесника имало је касно гадолијинумско накопљање (ЛГЕ),  $21,0\%$  је имало повишене вредности нативних Т1 мапа, а  $22,4\%$  је имало повишене вредности нативних Т2 мапа. Утврђена је значајна корелација између субепикардног ЦС ПСС и нативних вредности Т1 мапа.

Носиоци варијанти ГПКС1\*Т, ГПКС3\*Ц или Нрф2\*А алела су више него двоструко мање склони развоју симптома после КОВИДа у поређењу са носиоцима референтних алела. Варијанте ГПКС алела биле су значајно повезане са ехокардиографским параметрима леве преткоморе и десне коморе.

Структурне и функционалне промене у кардиоваскуларном систему код већине болесника првенствено су узроковане продуженим упалом. Наши резултати о повезаности између антиоксидативних генетских варијанти и дуготрајних кардиолошких манифестација после КОВИД-а истичу значај њиховог одређивања у акутним и у дуготрајним клиничким манифестацијама. Истовремена примена имиџинг метода ехокардиографије, магнетне резонанце срца и компјутерске томографије је од великог значаја.

#### **Литература:**

1. Asanin M, Ercegovac M, Krljanac G, Djukic T, Coric V, Jerotic D, et al. Antioxidant Genetic Variants Modify Echocardiography Indices in Long COVID. *Int J Mol Sci* 2023; 24(12):10234. doi: 10.3390/ijms241210234.
2. Tsampasian V, Bäck M, Bernardi M, Cavarretta E, Dębski M, Gat S, et al. Cardiovascular disease as part of Long COVID: a systematic review. *Eur Journal of Preventive Cardiology* 2024; 32(6):485-98. doi.org/10.1093/eurjpc/zwae070.
3. Friedrich MG, Cooper LT. What we (don't) know about myocardial injury after COVID-19. *Eur Heart J* 2021; 42(19):1879-82. doi: 10.1093/eurheartj/ehab145.

## CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS IN LONG COVID-19

Gordana Krljanac

*School of Medicine, University of Belgrade, Clinic for Cardiology, Clinical Center Serbia, Belgrade.*

Previous studies have shown that the wide range of symptoms after previous COVID-19 infection is not always consistent with signs of cardiovascular dysfunction or myocardial damage. Cardiovascular manifestations during long-term COVID are summarized in Figure 1. The clinical picture of the patient, laboratory and genotypic analyses, as well as the analysis of findings obtained by imaging methods such as echocardiography and magnetic resonance imaging (cardiac magnetic resonance imaging-CMR) can be of great importance.

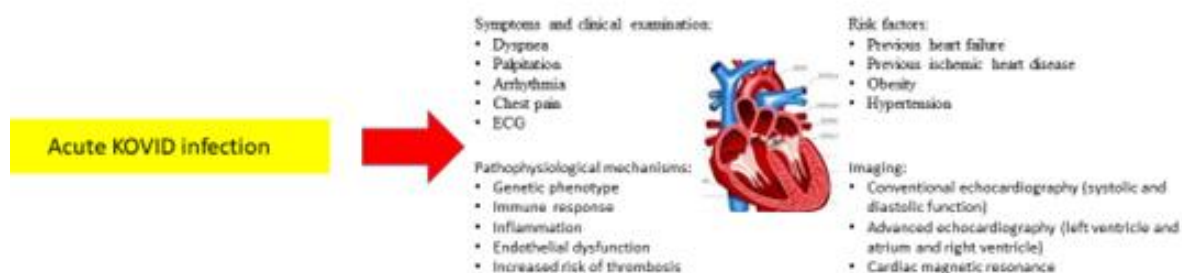


Figure 1. Cardiovascular manifestations during long-term COVID

Our study included 176 patients with previous COVID-19 infection. The mean age was  $55.9 \pm 12.3$  years, 58.5% were male, 84.7% had been previously hospitalized and 1.7% were on mechanical ventilation. All patients came to the cardiology outpatient clinic 1-14 months after the illness ( $6.2 \pm 2.7$  months).

Criteria for patient inclusion were persistence of symptoms such as exercise intolerance and/or fatigue, and dyspnea not explained by another disease, age >18 years. Criteria for the diagnosis of long-COVID were persistence of symptoms for at least 12 weeks after acute COVID-19 infection. Patients underwent clinical examination, laboratory tests, conventional and advanced echocardiography. Cardiac magnetic resonance imaging (CMR), coronary computed tomography angiography (CCTA), and pulmonary angiography (PA) were performed in accordance with local regulatory rules for patients with a suspected diagnosis of long-COVID.

Patients with long-COVID and cardiovascular manifestations were significantly more frequently hospitalized (88.5% vs. 75.9%) and had longer hospital stays. Significant

echocardiographic changes were observed in left ventricular ejection fraction (LVEF) ( $59.6 \pm 5.4\%$  vs.  $62.5 \pm 3.8\%$ ); longitudinal strain (LS) in the subendocardial and intramyocardial layers ( $-20.9$  vs.  $-22.0\%$  and  $-18.6$  vs.  $-19.5\%$ ); circumferential strain (CS) in the subepicardial layers ( $-9.6$  vs.  $-10.5\%$ ) and CS postsystolic shortening (CS PSS) ( $0.138$  vs.  $0.088$ s). In addition, pathological CMR findings were found in 58.2% of the group of patients with long COVID and cardiovascular manifestations; 43.3% of patients had late gadolinium enhancement (LGE), 21.0% had elevated native T1 maps, and 22.4% had elevated native T2 maps. A significant correlation was found between subepicardial CS PSS and native T1 map values.

Carriers of GPX1\*T, GPX3\*C or Nrf2\*A allele variants are more than two times less likely to develop symptoms after COVID compared to carriers of reference alleles. GPX allele variants were significantly associated with echocardiographic parameters of the left atrium and right ventricle.

Structural and functional changes in the cardiovascular system in most patients are primarily caused by prolonged inflammation. Our results on the association between antioxidant genetic variants and long-term cardiac manifestations after COVID emphasize the importance of their determination in acute and long-term clinical manifestations. The simultaneous application of imaging methods of echocardiography, cardiac magnetic resonance and computed tomography is of great importance.

#### References:

4. Asanin M, Ercegovac M, Krljanac G, Djukic T, Coric V, Jerotic D, et al. Antioxidant Genetic Variants Modify Echocardiography Indices in Long COVID. *Int J Mol Sci* 2023; 24(12):10234. doi: 10.3390/ijms241210234.
5. Tsampasian V, Bäck M, Bernardi M, Cavarretta E, Dębski M, Gat S, et al. Cardiovascular disease as part of Long COVID: a systematic review. *Eur Journal of Preventive Cardiology* 2025; 32(6):485-98. doi.org/10.1093/eurjpc/zwae070.
6. Friedrich MG, Cooper LT. What we (don't) know about myocardial injury after COVID-19. *Eur Heart J* 2021; 42(19):1879-82. doi: 10.1093/eurheartj/ehab145.

## ПЛУЋНА ФУНКЦИЈА КОД ОСОБА КОЈЕ СУ ПРЕЖИВЕЛЕ КОВИД-19 УПАЛУ ПЛУЋА

Бранислава Миленковић<sup>1</sup>, Јелена Јанковић<sup>2</sup>, Анђелка Ивановић<sup>2</sup>, Тијана Цвок-Дебељак<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицински факултет, Универзитет у Београду, <sup>2</sup> Клиника за плућне болести, Универзитетски клинички центар, Београд, Србија.

**Увод:** Коронавирусна болест 2019 (КОВИД-19) погађа више органа, док је локализација у плућима преовлађујућа. Аутори претходно објављених радова сугеришу да пацијенти могу имати перзистентне респираторне симптоме и оштећење респираторне функције након инфекције SARS-CoV-2. Постоје супротстављени резултати међу пулмолозима о дугорочним последицама ове болести у пост-КОВИД периоду. Циљ наше студије је да анализирамо плућну функцију код пост-КОВИД-19 упале плућа.

**Методe:** Шестомесечно праћење 121 пацијента који је преживео SARS-CoV-2 инфекцију са благом до тешком упалом плућа спроведено је у Клиници за пулмологију, Универзитетског клиничког центра Србије, Београд, Србија, од јуна 2022. до јуна 2023. године. Такође, дванаестомесечно праћење је спроведено код 22 пацијента. Критеријуми за укључивање били су: позитиван PCR резултат за SARS-CoV-2 и блага до тешка упала плућа. Тежина болести је дефинисана према смерницама Светске здравствене организације за КОВИД-19. Плућна функција (спирометрија и дифузијски капацитет плућа за угљен-моноксид) процењена је у лабораторији за плућну функцију у складу са смерницама Америчког торакалног друштва и Европског респираторног друштва. Основне карактеристике (демографија, коморбидитети и тежина упале плућа изазване КОВИД-19) су извучене из електронског медицинског картона. Компјутеризована томографија високе резолуције (HRCT) грудног коша је урађена код пацијената са смањеним дифузионим капацитетом плућа 12 месеци након КОВИД-19.

**Резултати:** Медијана старости пацијената била је  $59,7 \pm 13,1$  година (распон од 31 до 83); 58,3% су били мушкарци. Осамдесет четири преживела (87%) имала су најмање један хронични коморбидитет (артеријска хипертензија је била најчешћа, код 79%). Шест месеци након КОВИД-19, форсирани витални капацитет (FVC) и форсирани експираторни волумен у првој секунди (FEV1) били су испод доњих вредности за лабораторијску нормалу код 18 (14,9%), а дифузиони капацитет плућа је био абнормалан (DLCO <80% пред) код 88 (72,7%) пацијената. Респираторна функција се побољшала у наредних 6 месеци код скоро свих пацијената, али су FVC и FEV1 и даље били смањени код 1 (4,5%), а DLCO код 5 (22,7%) пацијената чије је праћење било 12 месеци. HRCT скенирање урађено 12 месеци након COVID-19 утврдило је уобичајену интерстицијалну пнеумонију (UIP) код два (1,7) пацијента.

**Закључци:** Ови резултати указују на важност спровођења тестова плућне функције у рутинској клиничкој пракси за откривање дуготрајних респираторних последица КОВИД-19 и процену ових пацијената. Будућа истраживања треба да буду усмерена на дугорочне последице респираторне функције како би се оптимизовало доношење одлука у рутинској пракси.

**Кључне речи:** SARS-COV 2; пост-КОВИД пнеумонија; DLCO; тест плућне функције.

#### **Литература:**

1. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients' post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology* 2021; 27(4):328-37.
2. Savushkina OI, Muraveva ES, Zhitareva IV, Nekludova GL, Mustafina MK, Avdeevs SN. Prediction of impaired lung diffusion capacity in COVID-19 pneumonia survivors. *J Thorac Dis* 2024; 16(11):7282-89.
3. Blanco JR, Cobos-Ceballos MJ, Navarro F, Sanjoaquin I, Las Revilas FA, Bernal E, et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27(6):892-96.

## PULMONARY FUNCTION AMONG COVID-19 PNEUMONIA SURVIVORS

Branislava Milenkovic, <sup>1</sup> Jelena Jankovic, <sup>2</sup> Andjelka Ivanovic, <sup>2</sup> Tijana Cvok-Debeljak <sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Faculty of Medicine, University of Belgrade,* <sup>2</sup>*Clinic for Pulmonary Diseases, University Clinical Center of Belgrade, Serbia.*

**Introduction:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) affects multiple organs while the localization in lungs is predominant. The authors of previous published papers suggest that patients may experience persistent respiratory symptoms and impairment in respiratory function after infection with SARS-CoV-2. There are conflicting results among pulmonologist about the long-term consequences of this disease in the post-COVID period. The aim of our study is to analyze the pulmonary function in post-COVID-19 pneumonia.

**Methods:** Six-month follow-up of 121 survivors with SARS-CoV-2 infection and mild-to-severe pneumonia was performed in Clinic for Pulmonary Diseases, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia, from June 2022. to June 2023. Also, twelve-month follow-up was performed in 22 patients. Inclusion criteria were: positive PCR result for SARS-CoV-2 and mild-to-severe pneumonia. The severity of the disease was defined according to the World Health Organization COVID-19 guidelines. Pulmonary function (spirometry and diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide) was assessed in the lung function laboratory in accordance with American Thoracic Society/European Respiratory Society guidelines. The baseline characteristics (demographics, comorbidities and severity of COVID-19 pneumonia) were extracted from the electronic medical record. Chest high-resolution computed tomography (HRCT) was performed in patients with reduced lung diffusion capacity 12 months after COVID-19.

**Results:** The median patient age was  $59.7 \pm 13.1$  years (range from 31 to 83); 58.3% were male. Eighty-four survivors (87%) had at least one chronic comorbidity (arterial hypertension was most frequent – in 79%). Six months after COVID-19, forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in first second (FEV<sub>1</sub>) were below the LLN values in of 18 (14.9%) and diffusion capacity of the lungs was abnormal (DLCO <80% pred) in 88 (72.7%) patients. Respiratory function improved in next 6 months in almost all patients but FVC and FEV<sub>1</sub> were still decreased in 1 (4.5%), as DLCO in 5 (22.7%) patients whose follow-up was 12 months. HRCT performed 12 months after COVID-19 determined usual interstitial pneumonia (UIP) in two (1.7) patients.

**Conclusions:** These results suggest the importance of performing pulmonary function tests into routine clinical practice for detection of respiratory long-COVID and evaluation of these patients. Future research should be focused on long-term respiratory function sequelae to optimize the decision-making in routine practice.

**Keywords:** SARS-COV 2; post-COVID pneumonia; DLCO; lung function test.

**References:**

1. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients' post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology* 2021; 27(4):328-37.
2. Savushkina OI, Muraveva ES, Zhitareva IV, Nekludova GL, Mustafina MK, Avdeevs SN. Prediction of impaired lung diffusion capacity in COVID-19 pneumonia survivors. *J Thorac Dis* 2024; 16(11):7282-89.
3. Blanco JR, Cobos-Ceballos MJ, Navarro F, Sanjoaquin I, Las Revilas FA, Bernal E, et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27(6):892-96.

## УТИЦАЈ COVID-19 ИНФЕКЦИЈЕ НА ПОЈАВУ ГАСТРОЕНТЕРОЛОШКИХ СИМПТОМА И ПОСТКОВИД СИНДРОМА ИРИТАБИЛНОГ КОЛОНА (ИБС)

Снежана Лукић<sup>1</sup>, Јелена Мартинов- Несторов<sup>1</sup>, Драгана Мијач<sup>1</sup>, Урош Карић<sup>2</sup>, Милош Кораћ<sup>2</sup>, Ђовани Мараско<sup>3,4</sup>, Барбара Ђовани<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Клиника за гастроентерохепатологију, Универзитетски клинички центар Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду <sup>2</sup>Клиника за инфективне и тропске болести, Универзитетски клинички центар Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду

<sup>3</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, Univerity of Bologna, Италија

<sup>4</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna IRCCS, Bologna, Италија.

Улога КОВИД -19 инфекције на појава функционалних гастроентеролошких поремећаја још увек није довољно разјашњена. Функционални гастроентеролошки поремећаји, или према Рома IV класификацији, Поремећаји црево-мозак интеракције настају без структурних, органских промена на слузници које се могу уочити ендоскопијом дигестивног система, те се сматра да су резултат неодговарајуће (поремећене) интеракције између црева и мозга. Тегобе код пацијената са Поремећајима црево-мозак интеракција су хроничне, ремете квалитет живота, радну способност и друштвени живот пацијента. У основи ових поремећаја је комбинација патофизиолошких механизма, као што су поремећај мотилитета дигестивног система, висцерална хиперсензитивност, измењена мукозна и имунолошка функција, измењена цревна микробиота, као и поремећена обрада нервних импулса из дигестивног система у централном нервном систему.

Синдром иритабилног колона или скраћено ИБС, и код нас прихваћена скраћеница (енгл. *irritable bowel syndrome*) представља чест функционални поремећај у свакодневној клиничкој пракси. Према Рома IV критеријумима дефинише га присуство бола у трбуху, који се јавља најмање једном недељно, а повезан је са дефекацијом, променама у учесталости столице и/или променом у изгледу столице. Критеријуми морају бити испуњени у последња 3 месеца, са почетком симптома најмање 6 месеци пре постављања дијагнозе. Постоји три типа ИБС у зависности од учесталости и конзистенције столице: ИБС-О (са опстипацијом), ИБС-Д (са дијарејом) и ИБС-М (са наизменичном појавом опстипације и дијареје). Постинфективни ИБС (ИБС-ПИ) представља тип ИБС где постоје задовољени Рома критеријуми за постављање дијагнозе ИБС, а који се јавља после епизоде акутног гастроентероколитиса. Такође, битан критеријум за постављање дијагнозе ИБС-ПИ је да пацијент раније није имао симптоме ИБС. Најчешћи узрок ИБС-ПИ су бактерије и вируси. Улога SARS CoV-2 у настанку ИБС-ПИ још увек није добро проучена, али се сматра да потенцијални патогенетски механизми могу бити промена цревне микробиоте, поремећен

имунолошки одговор, повећана пермеабилност слузнице колона, као и мотилитет поремећаја.

Приказ наших искустава са постковид инфекцијом дигестивног система приказан је кроз проспективну, мултицентричну студију која је обухватила хоспитализоване пацијенте са КОВИД-19 инфекцијом, док су контролну групу чинили хоспитализовани пацијенти који нису били позитивни на КОВИД -19, а лечени су у интернистичким клиникама. На почетку испитивања КОВИД-19 позитивни пацијенти су имали чешће гастроинтестиналне симптоме у односу на контролну групу, док је у наредних 12 месеци опстипација била значајна чешћа у контролној групи пацијената. У поређењу са контролном групом, пацијенти са КОВИД -19 инфекцијом су после 12 месеци имали чешћу појаву ИБС премаROME IV критеријумима (3,2%, према 0,5%,  $p=0,045$ ). Фактори ризика за појаву пост-КОВИД ИБС су били конзумирање инхибитора протонске пумпе, присуство диспнее и присуство алергија. Закључак наше студије је указао да пацијенти лечени од инфекције КОВИД-19 чешће развијају поремећаје црево- мозак интеракције, пре свега пост КОВИД ИБС.

#### **Литература:**

1. Marasco G, Hod K, Colecchia L, Cremon C, Barbaro MR, Cacciari G, et al, GI-COVID19 study groups. Long-Term Impact of COVID-19 on Disorders of Gut-Brain Interaction: Incidence, Symptom Burden, and Psychological Comorbidities. *United European Gastroenterol J* 2025; 13(5):798-818.
2. Mijac D, Vucelj S, Todorovic K, Vojnovic M, Milicic B, Lukic S, et al. Gastrointestinal and Hepatological Manifestations in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Results from the Major COVID Hospital in Serbia. *Microorganisms* 2023; 12(1):27.
3. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, Salvi D, Cacciari G, Kagramanova A, et al, and the GI-COVID19 Study Group. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Results of the Prospective Controlled Multinational GI-COVID-19 Study. *Am J Gastroenterol* 2022; 117(1):147-57.

## THE IMPACT OF COVID-19 INFECTION ON THE OCCURRENCE OF GASTROENTEROLOGICAL SYMPTOMS AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME (IBS) AFTER COVID

Snezana Lukic<sup>1</sup>, Jelena Martinov-Nestorov<sup>1</sup>, Dragana Mijac<sup>1</sup>, Uroš Karic<sup>2</sup>, Miloš Korac<sup>2</sup>, Giovanni Marasco<sup>3,4</sup>, Barbara Giovanni<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>*Clinic for Gastroenterohepatology, University Clinical Center of Serbia, Faculty of Medicine, University of Belgrade*, <sup>2</sup>*Clinic for Infectious and Tropical Diseases, University Clinical Center of Serbia, Faculty of Medicine, University of Belgrade*, <sup>3</sup>*Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Italy*, <sup>4</sup>*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna IRCCS, Bologna, Italy*.

The role of COVID-19 infection in the development of functional gastroenterological disorders remains insufficiently clarified. Functional gastroenterological disorders—currently classified as Disorders of Gut–Brain Interaction (DGBIs) according to the Rome IV criteria—occur in the absence of structural or organic mucosal changes detectable by endoscopy. They are considered to result from a disturbed bidirectional communication between the gastrointestinal tract and the central nervous system.

Patients with DGBIs experience chronic symptoms that substantially impair quality of life, work capacity, and social functioning. The underlying pathophysiology involves multiple mechanisms, including impaired gastrointestinal motility, visceral hypersensitivity, altered mucosal and immune function, dysbiosis of the intestinal microbiota, and abnormal central processing of visceral signals.

According to the Rome IV criteria, irritable bowel syndrome (IBS)—the most common DGBI—is defined by recurrent abdominal pain occurring at least once per week, associated with defecation and/or changes in stool frequency or form. These criteria must be fulfilled for at least 3 months, with symptom onset at least 6 months before diagnosis. IBS is classified into subtypes based on stool pattern: IBS-C (constipation-predominant), IBS-D (diarrhea-predominant), and IBS-M (mixed pattern with alternating constipation and diarrhea). Post-infectious IBS (PI-IBS) is a distinct subtype in which Rome IV diagnostic criteria are met following an episode of acute gastroenterocolitis, in a patient without prior IBS symptoms. PI-IBS is most frequently triggered by bacterial or viral infections. The contribution of SARS-CoV-2 to PI-IBS is not yet fully understood, but proposed pathogenetic mechanisms include intestinal microbiota alterations, dysregulated immune responses, increased colonic mucosal permeability, and disordered motility.

IBS is a frequent condition in clinical practice, commonly referred to as “irritable bowel syndrome” (IBS) in our setting. Our experience with post-COVID gastrointestinal involvement is based on a prospective multicenter study that included hospitalized patients

with confirmed COVID-19 infection, while the control group consisted of hospitalized patients without COVID-19 who were treated in internal medicine wards. At study entry, gastrointestinal symptoms were significantly more common in COVID-19 positive patients compared with controls. However, over the following 12 months, constipation was reported more frequently among controls. Importantly, after 12 months, patients with prior COVID-19 infection had a significantly higher incidence of IBS, as defined by Rome IV criteria, compared with the control group (3.2% vs. 0.5%,  $p = 0.045$ ).

Risk factors identified for post-COVID IBS included the use of proton pump inhibitors, the presence of dyspnea, and a history of allergic conditions.

### **Conclusion:**

Our findings indicate that patients recovering from COVID-19 infection are at increased risk of developing Disorders of Gut–Brain Interaction, most notably post-COVID IBS.

### **References:**

1. Marasco G, Hod K, Colecchia L, Cremon C, Barbaro MR, Cacciari G, et al, GI-COVID19 study groups. Long-Term Impact of COVID-19 on Disorders of Gut-Brain Interaction: Incidence, Symptom Burden, and Psychological Comorbidities. *United European Gastroenterol J* 2025; 13(5):798-818.
2. Mijac D, Vucelj S, Todorovic K, Vojnovic M, Milicic B, Lukic S, et al. Gastrointestinal and Hepatological Manifestations in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Results from the Major COVID Hospital in Serbia. *Microorganisms* 2023; 12(1):27.
3. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, Salvi D, Cacciari G, Kagramanova A, et al, and the GI-COVID19 Study Group. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Results of the Prospective Controlled Multinational GI-COVID-19 Study. *Am J Gastroenterol* 2022; 117(1):147-57.

## КВАЛИТЕТ ЖИВОТА И ИНФЛАМАТОРНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ КОД ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ КОВИД-19 И ПОСТ-КОВИД-19 ПАЦИЈЕНАТА

Оливера Митровић-Ајтић,<sup>1</sup> Драгослава Ђикић,<sup>1</sup> Тијана Суботички,<sup>1</sup> Сандра Бижић-Радуловић,<sup>2</sup> Бојана Белеслин-Чокић,<sup>3</sup> Теодора Драгојевић,<sup>1</sup> Емилија Живковић,<sup>1</sup> Сања Миљатовић,<sup>4</sup> Владан П. Чокић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду, Београд, Србија.

<sup>2</sup>Клиника за хематологију, Универзитетски клинички центар Србије, Београд, Србија.

<sup>3</sup>Одељење за серо и молекуларну дијагностику, Институт за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак“, Београд, Србија.

<sup>4</sup>Клиника за инфективне и тропске болести, Универзитетски клинички центар Србије, Београд, Србија.

Пандемија КОВИД-19 оставила је дубок и вишеслојни траг на здравље и општи квалитет живота људи широм света, утичући не само на акутну фазу болести већ и на дужи период након опоравка. Овај глобални здравствени изазов није утицао само на физичко здравље, већ је имао и значајне последице по ментално здравље и друштвено функционисање великог броја појединаца. У оквиру нашег истраживања, спроведена је свеобухватна процена утицаја инфекције SARS-CoV-2 на различите аспекте здравља пацијената, са посебним фокусом на период након завршетка акутне фазе болести. Истраживање је спроведено путем детаљних упитника који су садржали податке о демографским карактеристикама, социоекономским условима, здравственом статусу пре и након инфекције, статусу вакцинације, као и процену квалитета живота коришћењем валидиране ЕК-5Д (EQ-5D) скале. Ова скала омогућава објективну процену различитих димензија здравља, укључујући покретљивост, самосталност, свакодневне активности, бол/нелагодност и анксиозност/депресију [1].

Резултати нашег истраживања указују да су жене биле посебно осетљива група, при чему су у периоду након прележаног КОВИД-19 много чешће него мушкарци искусиле симптоме анксиозности и депресије – чак 3 до 5 пута чешће. Такође, код великог броја жена је дошло до дуготрајног смањења капацитета за обављање уобичајених активности, што је утицало на њихово свакодневно функционисање, професионални и породични живот до 5 месеци након дијагнозе. Старији пост-КОВИД-19 пацијенти су показали 3-4 пута смањену покретљивост, уз чешће присуство бола и нелагодности, што указује на трајније поремећаје физичког здравља [1] (Табела 1).

Код мушкараца је, током инфекције, примећено значајно снижење нивоа тестостерона и слободног тестостерона, што се, међутим, нормализовало након опоравка. У акутној фази инфекције, повишене вредности инфламаторних цитокина као што су интерлеукин-6 (IL-6) и интерлеукин-10 (IL-10) указивале су на интензиван имунолошки

одговор, а њихово смањење после КОВИД-19 болести сведочи о постепеном смиривању упалног процеса [2]. Занимљив налаз представља негативна корелација између вредности PCR теста и нивоа IL-6 код мушкараца, што указује да је веће вирусно оптерећење повезано са снажнијим инфламаторним одговором. Такође, код пацијената који су прележали КОВИД-19 дуготрајно су били повишени нивои ендотелних маркера као што су ICAM-1 и E-селектин, што указује на продужену ендотелну дисфункцију, чак и након клиничког опоравка [2].

Табела 1. Демографски и социоекономски подаци, здравствено стање, стање епидемијске ситуације и EQ-5D скала пост-КОВИД19 пацијената у складу са полом.

Након дијагнозе	77 ± 16 дана					163 ± 35 дана				
	Жене (n=16)		Мушкарци (n=50)		t тест	Жене (n=16)		Мушкарци (n=50)		t тест
<b>Демографски и социоекономски подаци и здравствено стање</b>										
	AV	SD	AV	SD	ρ	AV	SD	AV	SD	ρ
брачно стање	1.5	1.1	1.4	0.8	0.984	1.7	1.3	1.0	0.7	0.083
занимање	1.9	1.0	1.5	0.8	0.054	1.9	1.4	1.4	0.6	0.297
образовање	2.4	1.0	2.8	0.9	0.170	2.7	2.7	1.0	0.8	0.891
прихода	3.3	0.6	3.0	0.7	0.139	3.1	2.9	0.3	0.5	0.194
уговор бригаа	2.1	0.8	2.4	0.6	0.184	2.3	2.4	1.0	0.7	0.659
хронична болест	2.6	1.9	1.7	1.4	<b>0.050</b>	2.3	1.7	1.4	1.6	0.134
друштвене активности	2.9	1.2	3.7	1.2	<b>0.032</b>	3.1	3.4	1.3	1.1	0.225
свакодневни живот, распоред	3.4	1.3	4.0	1.1	<b>0.025</b>	4.0	3.9	1.3	0.8	0.903
спавати	3.5	1.5	4.0	0.7	0.054	3.6	4.3	1.1	1.0	0.130
дијета	3.9	0.9	4.3	0.8	0.191	4.6	4.3	1.1	1.0	0.302
вежбање	3.3	1.1	3.6	1.3	0.493	3.9	3.8	1.2	0.9	0.846
радна стабилност	3.6	0.6	4.1	0.8	0.123	4.1	3.9	1.4	0.8	0.870
лично учење или стварање	3.6	0.9	4.0	0.9	0.329	3.6	3.9	1.3	0.7	0.302
прихода	3.9	0.3	4.0	0.8	0.821	3.9	4.1	1.1	0.7	0.496
Однос са родитељима	4.3	1.0	4.2	0.7	0.749	4.4	4.0	0.8	0.3	0.053
однос са пријатељима	3.9	1.2	4.1	0.9	0.281	4.6	3.9	1.3	0.7	0.132
брачни однос	4.5	1.1	4.4	0.9	0.684	4.3	4.2	0.9	0.8	0.909
образовање деце	4.3	1.3	4.0	0.8	0.709	4.3	3.9	0.9	0.8	0.232
<b>Европска петодимензионална здравствена скала (EQ-5D)</b>										
покретљивост	1.5	0.5	1.3	0.5	0.372	1.4	1.3	0.5	0.4	0.698
брига о себи	1.0	0.0	1.0	0.1	>0.99	1.0	1.0	0.0	0.2	>0.99
убичајене активности	1.4	0.6	1.3	0.5	0.570	1.6	1.1	0.5	0.3	<b>0.001</b>
Бол / нелагодност	1.6	0.5	1.4	0.5	0.144	1.3	1.3	0.5	0.5	>0.99
Анксиозност / депресија	1.4	0.5	1.1	0.3	<b>0.003</b>	1.5	1.1	0.5	0.3	<b>0.038</b>

Проинфламаторни биомаркери (CRP, IL-6, фибриноген, LDH, D-димер, феритин), као и јетрени ензими (AST, ALT, GGT), били су знатно повишени код мушкараца, а уједно и у позитивној корелацији са тежином клиничког исхода. Дијагностичке вредности креатинина и урее указивали су на могуће оштећење бубрега, док је брзина гломеруларне филтрације била повишена код пост-КОВИД-19 пацијената. Присуство коморбидитета као што су хипертензија, дијабетес и кардиоваскуларне болести било је у позитивној корелацији са тежом клиничком сликом, што указује на њихову улогу као фактора ризика. С друге стране, вакцинација је показала заштитни ефекат – била је у негативној корелацији са вредностима јетрених ензима, инфламаторних маркера и тежином симптома, што потврђује важност имунизације у борби против тешких облика болести КОВИД-19 [3].

**Кључне речи:** инфламација, КОВИД-19, коморбидитети

**Литература:**

1. Mitrović-Ajtić O, Stanisavljević D, Miljatović S, Dragojević T, Živković E, Šabanović M, Čokić VP. Quality of Life in Post-COVID-19 Patients after Hospitalization. *Healthcare (Basel)*. 2022 Aug 31; 10(9):1666. doi: 10.3390/healthcare10091666.
2. Mitrović-Ajtić O, Đikić D, Subotički T, Bižić-Radulović S, Beleslin-Čokić B, et al. Sex Differences and Cytokine Profiles among Patients Hospitalized for COVID-19 and during Their Recovery: The Predominance of Adhesion Molecules in Females and Oxidative Stress in Males. *Vaccines (Basel)*. 2023 Oct 3;11(10):1560. doi: 10.3390/vaccines11101560.
3. Schaler L, Ghanim M, Guardiola J, Kaulsay J, Ibrahim A, Brady G, et al. Impact of COVID-19 vaccination on seminal and systemic inflammation in men. *J Reprod Immunol*. 2024 Aug; 164:104287. doi: 10.1016/j.jri.2024.104287.

## QUALITY OF LIFE AND INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN HOSPITALIZED COVID-19 AND POST-COVID-19 PATIENTS

Olivera Mitrović-Ajtić,<sup>1</sup> Dragoslava Đikić,<sup>1</sup> Tijana Subotički,<sup>1</sup> Sandra Bižić-Radulović,<sup>2</sup> Bojana Beleslin-Čokić,<sup>3</sup> Teodora Dragojević,<sup>1</sup> Emilija Živković,<sup>1</sup> Sanja Miljatović,<sup>4</sup> Vladan P Čokić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Institute for Medical Research, University of Belgrade, Belgrade, Serbia.*

<sup>2</sup>*Clinic of Hematology, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia.*

<sup>3</sup>*Department for Sero and Molecular Diagnostics, Institute of Virology, Vaccines and Sera "Torlak", Belgrade, Serbia.*

<sup>4</sup>*Clinic for Infectious and Tropical Diseases, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia.*

The COVID-19 pandemic has left a profound and multilayered impact on the health and overall quality of life of people worldwide, affecting not only the acute phase of the illness but also the longer period following recovery. This global health challenge influenced not only physical health but also had significant consequences for mental health and the social functioning of many individuals. Within our study, a comprehensive evaluation was conducted to assess the impact of SARS-CoV-2 infection on various aspects of patient health, with a special focus on the post-acute phase of the disease. The study was conducted through detailed questionnaires that included data on demographic characteristics, socioeconomic conditions, health status before and after infection, vaccination status, and quality of life assessment using the validated EQ-5D scale. This scale enables an objective evaluation of different dimensions of health, including mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression [1].

Our results indicate that women represented a particularly vulnerable group. In the period following recovery from COVID-19, they were 3 to 5 times more likely than men to experience symptoms of anxiety and depression. Additionally, many women experienced a long-term decrease in their ability to perform daily activities, which affected their everyday functioning, professional engagement, and family life for up to five months after diagnosis. Older post-COVID-19 patients exhibited 3 to 4 times reduced mobility, with more frequent reports of pain and discomfort, suggesting more persistent physical health disorders [1] (Table 1).

Among male patients, a significant reduction in testosterone and free testosterone levels was observed during infection; however, these levels normalized after recovery. In the acute phase of infection, elevated levels of inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) indicated an intense immune response, and their decline following COVID-19 reflected the gradual resolution of the inflammatory process [2]. An interesting finding was the negative correlation between PCR test values and IL-6 levels in men, suggesting that higher viral loads were associated with a stronger inflammatory response. Additionally, patients who had recovered from COVID-19 showed persistently elevated levels

of endothelial markers such as ICAM-1 and E-selectin, indicating prolonged endothelial dysfunction even after clinical recovery [2].

Table 1. Demographic and socioeconomic data, health status, the condition of epidemic situation and EQ-5D scale of post-COVID19 patients in accordance with gender.

After diagnosis	77 ± 16 days					163 ± 35 days				
Gender	Female (n=16)		Male (n=50)		t test	Female (n=16)		Male (n=50)		t test
<b>Demographic and socioeconomic data, and health status</b>										
	AV	SD	AV	SD	p	AV	SD	AV	SD	p
marital status	1.5	1.1	1.4	0.8	0.984	1.7	1.3	1.0	0.7	0.083
occupation	1.9	1.0	1.5	0.8	0.054	1.9	1.4	1.4	0.6	0.297
education	2.4	1.0	2.8	0.9	0.170	2.7	2.7	1.0	0.8	0.891
income	3.3	0.6	3.0	0.7	0.139	3.1	2.9	0.3	0.5	0.194
contract worry	2.1	0.8	2.4	0.6	0.184	2.3	2.4	1.0	0.7	0.659
chronic disease (n)	2.6	1.9	1.7	1.4	<b>0.050</b>	2.3	1.7	1.4	1.6	0.134
social activities	2.9	1.2	3.7	1.2	<b>0.032</b>	3.1	3.4	1.3	1.1	0.225
daily life, schedule	3.4	1.3	4.0	1.1	<b>0.025</b>	4.0	3.9	1.3	0.8	0.903
sleep	3.5	1.5	4.0	0.7	0.054	3.6	4.3	1.1	1.0	0.130
diet	3.9	0.9	4.3	0.8	0.191	4.6	4.3	1.1	1.0	0.302
exercise	3.3	1.1	3.6	1.3	0.493	3.9	3.8	1.2	0.9	0.846
working stability	3.6	0.6	4.1	0.8	0.123	4.1	3.9	1.4	0.8	0.870
personal learning or creation	3.6	0.9	4.0	0.9	0.329	3.6	3.9	1.3	0.7	0.302
income	3.9	0.3	4.0	0.8	0.821	3.9	4.1	1.1	0.7	0.496
Relationship with parents	4.3	1.0	4.2	0.7	0.749	4.4	4.0	0.8	0.3	0.053
relationship with friends	3.9	1.2	4.1	0.9	0.281	4.6	3.9	1.3	0.7	0.132
marriage relationship	4.5	1.1	4.4	0.9	0.684	4.3	4.2	0.9	0.8	0.909
children education	4.3	1.3	4.0	0.8	0.709	4.3	3.9	0.9	0.8	0.232
<b>European five-dimensional health scale (EQ-5D)</b>										
mobility	1.5	0.5	1.3	0.5	0.372	1.4	1.3	0.5	0.4	0.698
self-Care	1.0	0.0	1.0	0.1	>0.99	1.0	1.0	0.0	0.2	>0.99
usual activities	1.4	0.6	1.3	0.5	0.570	1.6	1.1	0.5	0.3	<b>0.001</b>
pain/Discomfort	1.6	0.5	1.4	0.5	0.144	1.3	1.3	0.5	0.5	>0.99
anxiety/Depression	1.4	0.5	1.1	0.3	<b>0.003</b>	1.5	1.1	0.5	0.3	<b>0.038</b>

Proinflammatory biomarkers (CRP, IL-6, fibrinogen, LDH, D-dimer, ferritin), as well as liver enzymes (AST, ALT, GGT), were significantly elevated in men and positively correlated with the severity of clinical outcomes. Diagnostic values of creatinine and urea indicated possible kidney damage, while glomerular filtration rate was elevated in post-COVID-19 patients. The presence of comorbidities such as hypertension, diabetes, and cardiovascular diseases showed a positive correlation with more severe clinical presentations, highlighting their role as risk factors. On the other hand, vaccination demonstrated a protective effect—being

negatively correlated with liver enzyme levels, inflammatory markers, and the severity of symptoms—thus confirming the importance of immunization in preventing severe forms of the COVID-19 disease [3].

**Key words:** Inflammation, COVID-19, comorbidity

**References:**

1. Mitrović-Ajtić O, Stanisavljević D, Miljatović S, Dragojević T, Živković E, Šabanović M, Čokić VP. Quality of Life in Post-COVID-19 Patients after Hospitalization. *Healthcare (Basel)*. 2022 Aug 31; 10(9):1666. doi: 10.3390/healthcare10091666.
  2. Mitrović-Ajtić O, Đikić D, Subotički T, Bižić-Radulović S, Beleslin-Čokić B, Dragojević T, et al. Sex Differences and Cytokine Profiles among Patients Hospitalized for COVID-19 and during Their Recovery: The Predominance of Adhesion Molecules in Females and Oxidative Stress in Males. *Vaccines (Basel)*. 2023 Oct 3; 11(10):1560. doi: 10.3390/vaccines11101560.
- Schaler L, Ghanim M, Guardiola J, Kaulsay J, Ibrahim A, Brady G, et al. Impact of COVID-19 vaccination on seminal and systemic inflammation in men. *J Reprod Immunol*. 2024 Aug;164:

## УТИЦАЈ COVID-19 НА ПРОГРЕСИЈУ ХРОНИЧНЕ БОЛЕСТИ БУБРЕГА ТОКОМ ТРИ ГОДИНЕ

Елена Јорданова <sup>1</sup>, Ана Рачић Остојић<sup>1</sup>, Тамара Јемцов<sup>1, 9</sup>, Светлана Крсмановић <sup>2</sup>, Виолета Рабареновић <sup>3</sup>, Милица Петровић <sup>3</sup>, Марија Добричић <sup>4</sup>, Драгана Станковић Тошковић <sup>5</sup>, Светлана Петровић <sup>5</sup>, Сања Симић Огризовић <sup>6</sup>, Верица Пајић <sup>7</sup>, Маријана Ковачевић <sup>8</sup>, Љубица Ђукановић <sup>9,10</sup>, Вишња Лежаић <sup>9,10</sup>

<sup>1</sup>Одељење за нефрологију, Клинички болнички центар Земун, Земун-Београд, <sup>2</sup>Нефролошко одељење, Здравствени центар, Прибој, Србија, <sup>3</sup> ВМА, Клиника за нефрологију, Београд, <sup>4</sup> Специјална болница за интерне болести, Лазаревац, <sup>5</sup> Општа болница „др Лаза К. Лазаревић“ Шабац, <sup>6</sup> Општа болница Медигруп, Београд, <sup>7</sup> Општа болесница „ др Воја Дулић“, Одељење за дијализу, Пожаревац, <sup>8</sup>Универзитет у Источном Сарајеву, Медицински факултет, Фоча, Босна и Херцеговина, <sup>9</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, <sup>10</sup> Академија Медицинских Наука, СЛД, Београд, Србија

**Увод:** Бубрежна функција болесника са КОВИД-19 је контролисана у великом броју студија, углавном су испитиване учесталост, прогноза и исход акутног оштећења бубрега током КОВИД-19, или утицај хроничне болести бубрега (ХББ) на исход КОВИД-19 и морталитет. Мањи број студија пратио је промену функције бубрега код болесника са претходном ХББ током и након КОВИД-19, а резултати су недоследни и зависе од времена праћења након опоравка, тежине КОВИД-19 и почетне функције бубрега. Наша студија је имала за циљ да процени утицај КОВИД-19 на пад функције бубрега код болесника са претходном ХББ током 36-месечног праћења.

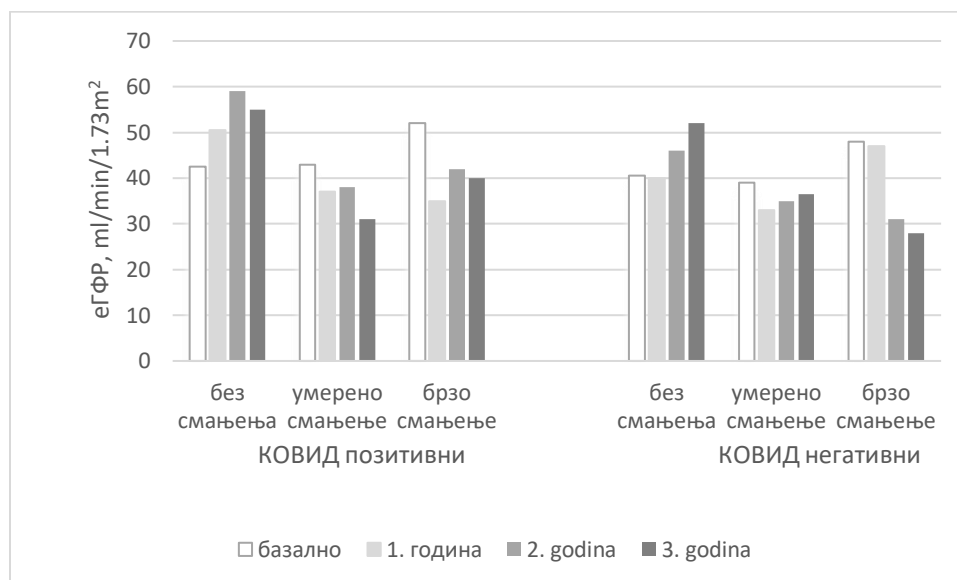
**Методe:** У овој мултицентричној, ретроспективној студији испитано је 63 болесника са ХББ са позитивним PCR тестом на SARS-CoV-2 (КОВИД позитивни), без дугорочних знакова КОВИД-а и 56 болесника са ХББ без КОВИД-19 (КОВИД негативни), упарених по старости, полу, времену тестирања, статусу вакцинације. Сви болесници су праћени на нефролошким одељењима најмање годину дана пре почетка пандемије КОВИД-19 2020. године, а праћење је настављено амбулантно након инфекције SARS CoV-2. Рутинске лабораторијске анализе биле су доступне од 2019. до 1. јануара 2024. Процењена промена брзине гломеруларне филтрације (еЈГФ) изражена је као годишња апсолутна промена еЈГФ, а затим је категоризована на основу смерница Иницијативе за квалитет исхода болести бубрега у: без пада (>0 ml/min/год.), благи пад (-4-0 ml/min/год.) и брзи пад (< -4 ml/min/год.).

**Резултати:** У обе групе болесника нађен је годишњи пад еЈГФ, али већи пад након КОВИД-19 (-4,0 према -1,49 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/год.,  $p < 0,009$ ). Више од половине КОВИД позитивних и 30% КОВИД негативних болесника имало је брзи пад еГФР. Промена еГФР у групама приказана је у слици 1. До краја праћења, болесници у подгрупама без пада еГФР-а побољшали су функцију бубрега. У подгрупама болесника са благим падом еГФР-а, еГФР се смањило током три године, али не значајно у поређењу са почетним

вредностима. Болесници са брзим падом еГФР-а имали су највећи пад функције бубрега у првој години (КОВИД позитивни) и другој години (КОВИД негативни), а затим су одржали стабилну функцију. На крају студије, шест КОВИД позитивних и 11 КОВИД негативних болесника са благим и брзим падом еГФР-а имало је прогресију ХББ до стадијума 5 ХББ (без дијализе), али ова учесталост није била статистички значајна. Почетни и еГФР у трећој години идентификовани су као независни предиктори апсолутне промене еГФР-а, са супротним утицајем, и умереном и тешком клиничком сликом КОВИД-19.

**Закључак:** Добијени налази истичу потребу за пажљивим праћењем брзине пада еГФР и контролом еГФР код болесника са претходном ХББ након КОВИД-19 који су без симптома током дуготрајног КОВИД-а, како би се ублажиле дугорочне компликације.

**Кључне речи:** хронична болест бубрега, КОВИД19, еGFR, прогресија, исход током 3 године



Слика 1. Процењене промене брзине гломеруларне филтрације (еGFR) током трогодишњег праћења у зависности од подгрупа са опадањем функције бубрега (Брзи пад еGFR-а: КОВИД позитиван: почетни еGFR у односу на еGFR у другој и трећој години,  $p < 0,04$ , КОВИД негативан: почетни еGFR у односу на еGFR у трећој години,  $p < 0,005$ )

#### Literatura:

1. Gansevoort RT, Hilbrands B. CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16:705–6.
2. Schmidt-Lauber C, Hänzelmann S, Schunk S, Petersen EL, Alabdo A, Lindenmeyer M, et al. Kidney outcome after mild to moderate COVID-19. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38:2031-40.
3. Kania M, Terlecki M, Batko K, Rajzer M, Malecki MT, Krzanowski M. Impact of Prior Chronic Kidney Disease and Newly Detected eGFR Impairment at Admission on Outcomes and Prognosis of Hospitalized COVID-19 Patients - A Single-Center Cohort Study. *Int J Gen Med* 2025; 18:593-602.

## IMPACT OF COVID-19 ON CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION OVER THREE YEARS

Elena Jordanova <sup>1</sup>, Ana Račić Ostojić<sup>1</sup>, Tamara Jemcov<sup>1, 9</sup>, Svetlana Krsmanović <sup>2</sup>, Violeta Rabrenović <sup>3</sup>, Milica Petrović <sup>3</sup>, Marija Dobričić <sup>4</sup>, Dragana Stanković Tošković <sup>5</sup>, Svetlana Petrović <sup>5</sup>, Sanja Simić Ogrizović <sup>6</sup>, Verica Pajić <sup>7</sup>, Marijana Kovačević <sup>8</sup>, Ljubica Djukanovic <sup>9,10</sup>, Visnja Ležaić <sup>9,10</sup>

<sup>1</sup> Nephrology Department, Zemun Clinical Hospital Center, Zemun-Belgrade, <sup>2</sup>Nephrology Ward, Health Center, Priboj, Serbia, <sup>3</sup>Military Medical Academy, Clinic of Nephrology, Belgrade, <sup>4</sup>Special Hospital for Internal Diseases, Lazarevac, <sup>5</sup>General Hospital “dr Laza K. Lazarevic” Sabac, <sup>6</sup>Medigroup General Hospital, Belgrade, <sup>7</sup>General Hospital “Dr Voja Dulic”, Dialysis Unit, Pozarevac, <sup>8</sup>University of East Sarajevo, Faculty of Medicine, Foča, Bosnia and Herzegovina, <sup>9</sup>Medical Faculty, Belgrade University, <sup>10</sup>Academy of Medical Sciences of Serbia Medical Society, Belgrade, Serbia

**Background:** The renal function of patients with COVID-19 was controlled in a large number of studies, mostly investigated the incidence, prognosis and outcome of acute kidney injury during COVID-19, or the impact of chronic kidney disease (CKD) on the outcome of COVID-19 and mortality. A fewer studies followed the change in kidney function in patients with previous CKD during and after COVID-19, and the results are inconsistent and depend on the follow-up time after recovery, the severity of COVID-19 and the initial kidney function. Our study aimed to evaluate the impact of COVID-19 on kidney function decline in patients with preexisting CKD over a 36-month follow-up period.

**Methods:** This multicenter, retrospective study included 63 CKD patients with a positive PCR test for SARS-CoV-2 (COVID positive), without long-term COVID signs and 56 CKD patients without COVID-19 (COVID negative), matched for age, sex, test time, vaccination status. All patients were monitored in nephrology departments for at least one year before the onset of the COVID-19 pandemic in 2020, with follow-up continuing on an outpatient basis after SARS CoV-2 infection. Follow-up of routine laboratory analyzes were available from 2019 until January 1, 2024. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) change was expressed as the annual absolute change in eGFR, then categorized based on the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative guidelines into: no decline (>0 ml/min/yrs), mild decline (-4-0 ml/min/yrs), and rapid decline (< -4 ml/min/yrs).

**Results:** Both patient groups demonstrated annual eGFR decline, with a greater magnitude of decline after COVID-19 (-4.0 vs -1.49 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/ year, p< 0.009). More than half of COVID-positive, and 30% COVID-negative patients experienced rapid eGFR decline. eGFR trajectories across decline-based groups over the three-year follow-up are summarized in Figure 1. By the end of follow-up, patients in the no decline eGFR subgroups improved kidney function. In patients' subgroups with mild eGFR decline eGFR decreased over three years but not significantly compared to the initial values. Patients with a rapid eGFR decline had the greatest decline in kidney function in the first year (COVID-positive) and second year (COVID-negative), and then maintained stable function. At the end of the study six COVID-positive

and 11 COVID-negative patients with mild and rapid eGFR decline progressed to stage 5 non-dialysis-dependent CKD, but this difference was not statistically significant. Baseline and third-year eGFR were identified as independent predictors of absolute eGFR change, with opposite influence, and moderate and severe clinical picture of COVID-19.

**Conclusion:** Obtained findings highlight the need for close monitoring of magnitude of eGFR decline and proactive management in post-COVID-19 CKD patients symptomless for long-COVID, to mitigate long-term complications.

**Key words:** chronic kidney disease, COVID-19, eGFR, progression, outcome over 3 years

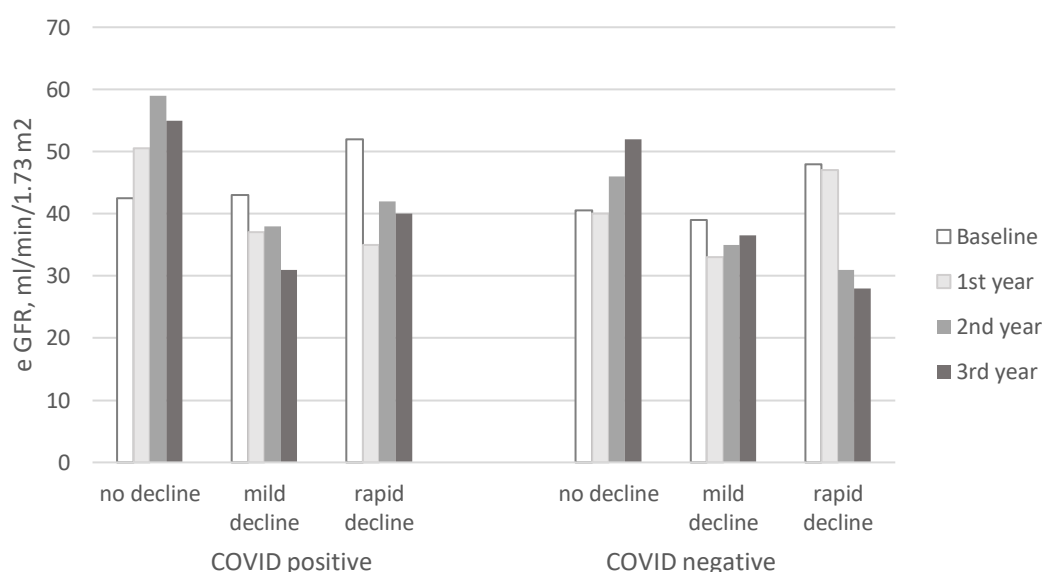


Figure 1. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) changes during the three years' follow-up depending on kidney function decline subgroups

(Rapid eGFR decline: COVID positive: baseline eGFR vs 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> yr eGFR, p<0.04, COVID negative: baseline eGFR vs 3<sup>rd</sup> yr eGFR, p< 0.005)

**References:**

1. Gansevoort RT, Hilbrands .B. CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16:705–6.
2. Schmidt-Lauber C, Hänzelmann S, Schunk S, Petersen EL, Alabdo A, Lindenmeyer M, et al. Kidney outcome after mild to moderate COVID-19. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38:2031-40.
3. Kania M, Terlecki M, Batko K, Rajzer M, Malecki MT, Krzanowski M. Impact of Prior Chronic Kidney Disease and Newly Detected eGFR Impairment at Admission on Outcomes and Prognosis of Hospitalized COVID-19 Patients - A Single-Center Cohort Study. *Int J Gen Med* 2025; 18:593-602.